

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N° 750

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Jean Louis Claude WERTH

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 15 Mai 1925 à Paris (6°)

Présentée et soutenue publiquement

le

L'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

(A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS)

Président : M. Jean CATHALA, Professeur

Nom du Candidat : WERTH

Prénoms : Jean Louis Claude

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

WERTH (Jean Louis
Claude)-L'hyperplasie
surrénale congénitale
(à propos de 2 obser-
vations)-Paris,in-4°
76 p. dactyl.
(Th.méd. (Et.) Paris
1956- N°)

2

WERTH (Jean Louis
Claude)-L'hyperplasie
surrénale congénitale
(à propos de 2 obser-
vations) -Paris,in-4°
76 p. dactyl.
(Th.méd. (Et.) Paris
1956- N°)

3

WERTH (Jean Louis
Claude)-L'hyperplasie
surrénale congénitale
(à propos de 2 obser-
vations)- Paris,in-4°
(Th. méd.(Et.) Paris
1956- N°)

4

WERTH (Jean Louis
Claude)-L'hyperplasie
surrénale congénitale
(à propos de 2 obser-
vations)- Paris,in-4°
(Th. méd. (Et.) Paris
1956- N°)

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

1000 S. MICHIGAN AVENUE, CHICAGO, ILL. 60607

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
1000 S. MICHIGAN AVENUE, CHICAGO, ILL. 60607

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
1000 S. MICHIGAN AVENUE, CHICAGO, ILL. 60607

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
1000 S. MICHIGAN AVENUE, CHICAGO, ILL. 60607

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO
1000 S. MICHIGAN AVENUE, CHICAGO, ILL. 60607

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. BAUDOUIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR.....Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Billogie médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale....	N...
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P.)
Cliniques chirurgicales. (Broussais...de	GAUDART-D'ALLAINES(F.)
(Salpêtrière.....	N...
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie.....	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS(D.)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T.)

Clinique des maladies des enfants....	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses...	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu...	N....
Cliniques médicales... (Bichat	N....
(Cochin	MOREAU (R.)
(Broussais....	De GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climato- logie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (R.)
(Tarnier....	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales. (Baudelocque	N....
(Port-Royal.	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique...	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires.....	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile....	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale..	COSTE (F.)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie.....	GIROUD (A.)
Génétique médicale.....	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N....
Histologie.....	N....
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique géné- rales.....	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale.....	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale...	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel).....	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)

	MM.
Physique médicale.....	STROHL (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique.....	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGRERES

	MM.
Anatomie.....	(DELMAS (A.) pr.s.ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER () N...
Anatomie pathologique.....	(GAUTHIER-VILLARD (Mle.P) pr.s.ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	(NEVOT (A.) N...
Biologie médicale.....	(ETTORI (J.) pr.s.ch. N... N...
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN
Histologie.....	(BULLIARD (H.) pr.s.ch. N... N...
Hydrologie.....	N...
Hygiène.....	(BOYER (J.) pr.s.ch. DEPARIS (M.) pr.s.ch.
Maladies infectieuses.....	N...
Médecine légale et du travail.....	(DEROBERT (L.) pr.s.ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) N...
Neurochirurgie.....	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique.....	(GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) N... N...
Ophtalmologie.....	(DESVIGNES (P.) N...

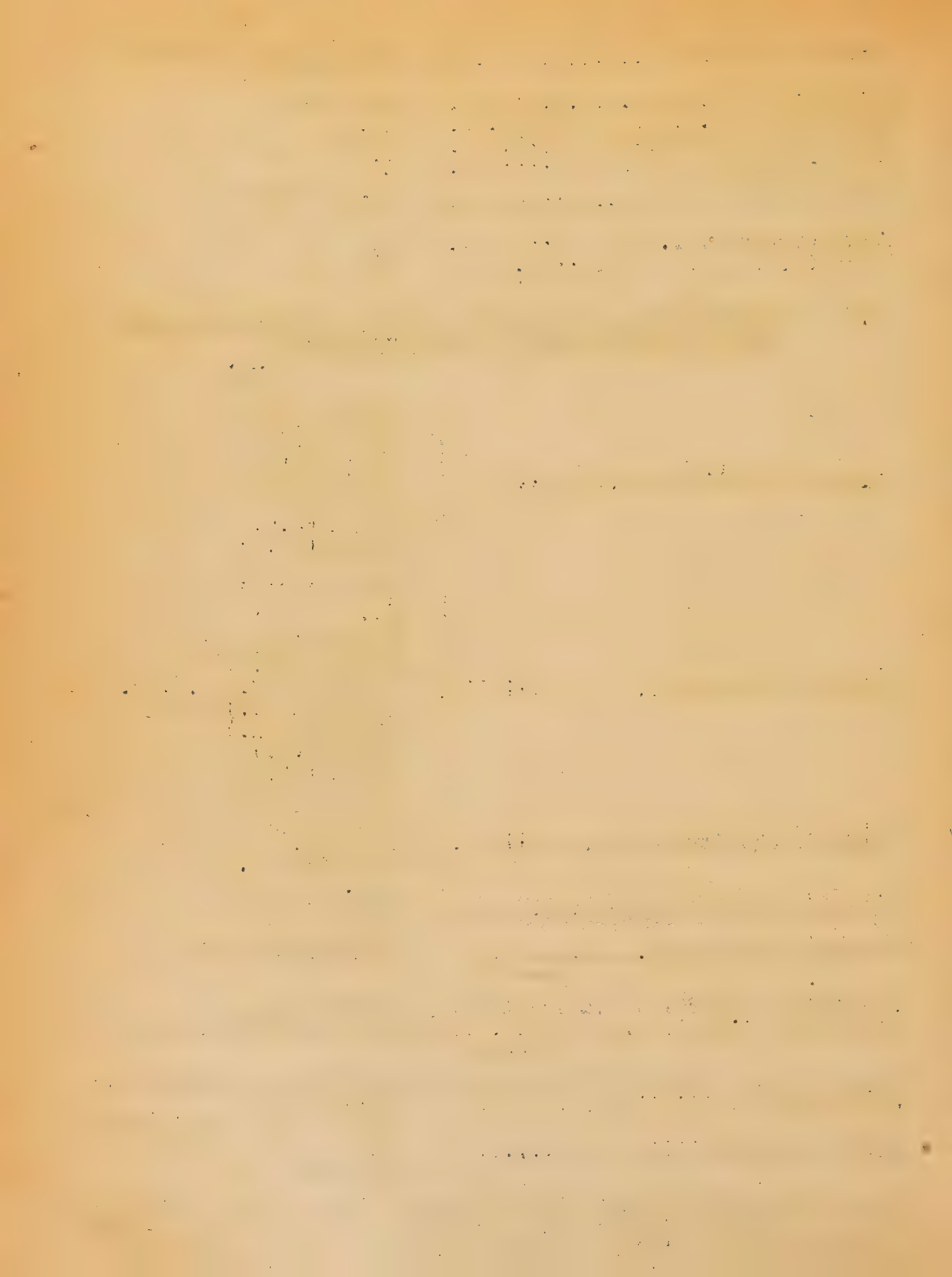
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie.....	{ AUBRY (M.)
	{ MADURO (R.)
Parasitologie.....	{ CHABAUD (A.)
	{ N...
	{ ABOULKER (P.)
	{ BAUMANN (J.)
	{ GOSSET (J.)
	{ LAURENCE (G.)
	{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ OLIVIER (CL.)
	{ POILLEUX (F.)
Pathologie chirurgicale.....	{ VERNE (J.M.)
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
Pathologie expérimentale.....	{ N...
	{ N...
	{ BERNARD (J.)
	{ BOUDIN (G.)
	{ CASTAIGNE (P.)
	{ CONTE (M.)
	{ DOMART (A.)
	{ LAMOTTE (M.)
	{ LAROCHE (CL.)
	{ MILLIEZ (P.)
	{ PEQUIGNOT (H.)
Pathologie médicale.....	{ PERRAULT (M.)
	{ RAMBERT (P.)
	{ THIEFFRY (St.)
	{ TURIAF (J.)
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
	{ N...
Pédiatrie.....	{ JOSEPH (R.)
	{ N...
	{ N...
Pharmacologie.....	{ CHEYMOL (J.)pr.s.ch.
	{ LEVY (Mle J.)pr.s.ch.
	{ BARJETON(D.)pr.s.ch.
Physiologie.....	{ PARROT (J.) pr.s.ch.
	{ DEJOURS (P.)

	MM.
Physique médicale	{ DJOURNO (A.) pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	N...
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie.....	N...
Stomatologie.....	{ CHAPUT (Mme A.) CERNEA (P.)
Thérapeutique.....	N...
Urologie.....	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale.....	{ AMELINE (A.) HUGUIER (J.) IEGER (L.) PADOVANI (P.) PATEL (J.) ROUX (M.) RUDLER (J.C.) SICARD (A.)
Clinique médicale.....	{ BROUET (G.) N... DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert) FAUVERT (R.) HAGUENEAU (M.) pr.s.ch. HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale.....	{ ESCALLE (G.) MAYER (M.) VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique.....	{ OFFRET (G.) RENARD (G.)
Clinique urologique.....	COUVELAIRE (R.)
Secrétaire général de la Faculté...	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL(G.)
Conservateur chargé de la direction	Mr. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur.....	Melle GOICHON { Melles DUMAITRE(P.) LAU- RENT (H.) LE NOIR(G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

: Jean Louis Claude WERTH :

: Externe des Hôpitaux de Paris :

: Né le 15 Mai 1925 à Paris (6°) :

Présentée et soutenue publiquement
le

: L'HYPERTROPHIE SURRENALE CONGENITALE :

: (A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS) :

Président : M. Jean CATHALA, Professeur

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA TANTE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CATHALA

Professeur d'Hygiène et Clinique de la Première Enfance

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR CLEMENT LAUNAY

Médecin de l'Hôpital Hérold

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse
Il a bien voulu nous guider et nous con-
seiller dans sa réalisation

En témoignage de notre reconnaissance et
de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

A M. le Docteur P. CARLORRE

qui nous a aidé de ses conseils.
qu'il trouve ici nos sincères remerciements.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur R. EVEN

Monsieur le Docteur P. PETIT

Monsieur le Docteur R. ISRAEL

Monsieur le Docteur M. MORIN

Monsieur le Professeur agrégé D. MAHOUDEAU

Monsieur le Professeur M. MOUQUIN

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Monsieur le Professeur agrégé P. MILLIEZ

Monsieur le Docteur J. CATINAT

Respectueux hommage et profonde gratitude
pour leur précieux enseignement.

INTRODUCTION

Le syndrome d'hyperplasie surrénale congénitale aboutissant chez la fille au pseudo-hermaphrodisme féminin et chez le garçon à la macrogénitosomie précoce, est mieux connu depuis ces dernières années, grâce aux études sur les stéroïdes corticaux et leurs métabolites urinaires.

Mieux connu, il est plus souvent diagnostiqué. Mais les observations publiées en France concernent le plus souvent de grands enfants ou même des adolescents. Or le traitement est d'autant plus efficace qu'il est commencé plus tôt.

Dans les deux cas que nous rapportons on peut regretter que la maladie n'ait pas été reconnue plus tôt, surtout dans un cas, où se pose le difficile problème psychologique et social d'un changement de sexe.

C'est pourquoi nous voudrions à propos de ces 2 observations, en rappelant les principaux aspects de la maladie et de son traitement, insister sur les éléments cliniques et biologiques d'un diagnostic précoce.

SOMMAIRE

I - OBSERVATIONS

II - HISTORIQUE

III- ETIOLOGIE

IV - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

V - ETUDE CLINIQUE

VI - ETUDE BIOLOGIQUE

VII- EXPLORATIONS RADIOLOGIQUE ET CHIRURGICALE DES SURRENALES

VIII- FORMES CLINIQUES

IX - DIAGNOSTIC : Diagnostic positif; Diagnostic différentiel

X - PATHOGENIE

XI - TRAITEMENT

XII- COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

CONCLUSIONS.

Observation I

Mul... Elisabeth 3ans 1 mois

A la naissance, l'enfant a paru d'aspect normal et l'on ne remarqua alors aucune malformation, en particulier génitale.

Jusqu'à l'âge de 1 an, la croissance est sans incident. A ce moment apparaît une discrète pilosité bordant les grandes lèvres qui n'inquiète pas d'abord, mais qui ira en s'accentuant.

A l'âge de 2 ans 1/2 environ, l'hypertrophie clitoridienne s'ajoute à la pilosité et la mère se décide à demander un avis médical. Au cours d'une première consultation, le diagnostic de tumeur cortico-surrénale aurait été envisagé, et l'enfant est adressée au Docteur Clément Launay.

A l'examen, il existe une avance staturo-pondérale évidente, avec des proportions du corps harmonieuses. Pour un âge chronologique de 3 ans, sa taille est celle d'un enfant de 4 ans 7 mois (soit un excès statural de + 12%).

Les mesures segmentaires (fig. 1) sont proportionnées à sa taille. Seul le poids est en excès (+ 21%), mais il s'agit davantage d'un développement exagéré des masses musculaires et de la charpente osseuse que d'une surcharge graisseuse.

Le développement génital est tout à fait anormal: les grandes lèvres sont bordées d'une pilosité, d'ailleurs relativement discrète, mais le clitoris très hypertrophié fait saillie entre les grandes lèvres.

Surtout l'examen gynécologique révèle l'existence d'un sinus uro-génital. L'injection de Diodone par cet orifice unique opacifie une cavité vaginale de taille normale, plutôt volumineuse (l'urèthre s'implantant certainement dans la paroi postérieure du vagin, réalisant un véritable hypospadias féminin) (Examen du Docteur Petit). (fig. 2)

Il n'existe pas de développement des caractères sexuels secondaires : pas de pilosité axillaire, pas d'augmentation de volume des seins.

Par ailleurs, l'examen clinique est normal. Les fosses lombaires en particulier sont libres.

Un élément intéressant est noté : l'avance osseuse considérable. En effet, si l'advance staturale est nette (+ 12%) elle est relativement très modérée en regard de l'advance osseuse: l'étude de la maturation osseuse montre un âge osseux de 10 à 11 ans pour un âge chronologique de 3 ans (tous les points d'ossification sont présents, ainsi que le sésamoïde du pouce). (Fig. 3 et 4) :

Sont présents notamment les points d'ossification suivants:

Coude : Trochlée

Olécrane

Mais pas de soudure des épiphyses : trochlée, condyle oléocrane

Poignet : Pisiforme

Hanche : Petit trochanter .

Genou : Tubérosité antérieure du tibia

Pied : Point complémentaire du calcaneum.

FIGURE 1

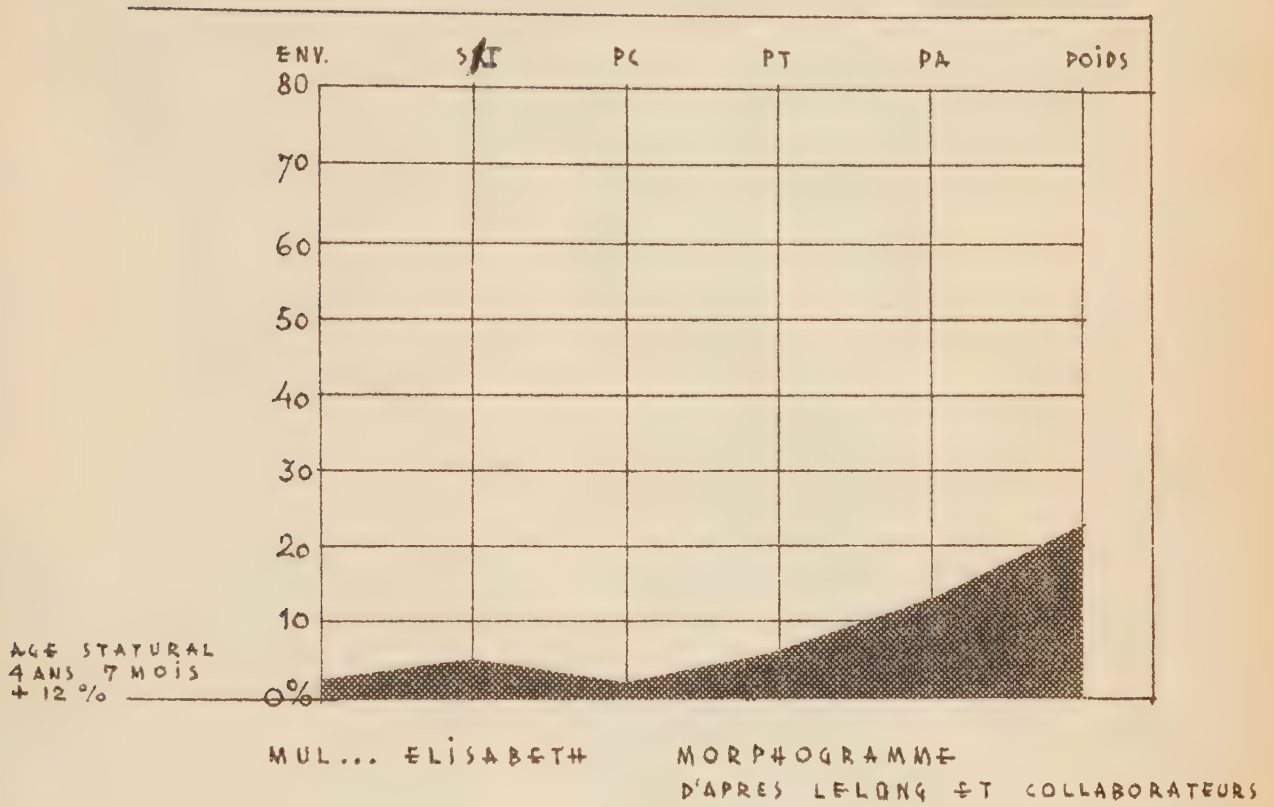
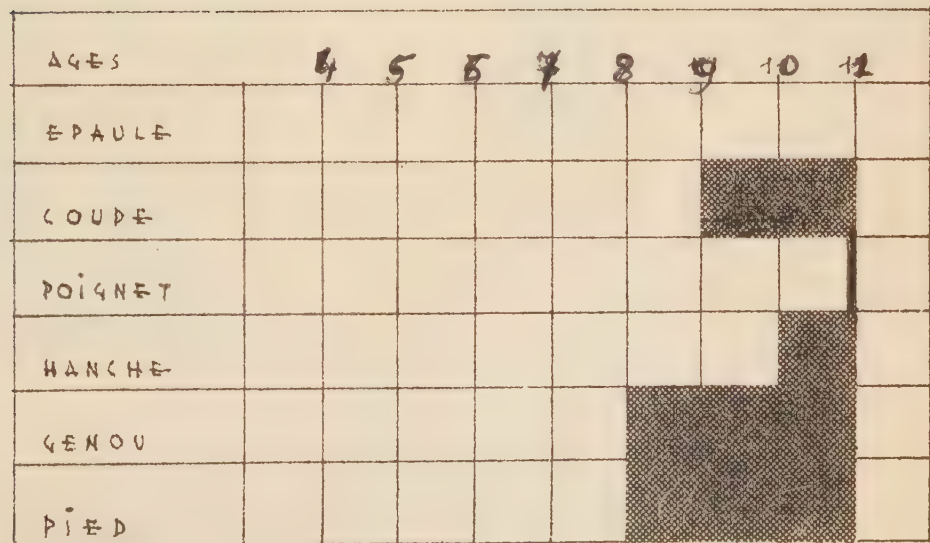


FIGURE 3



AGE MOYEN : 10 - 11 ANS
DIAGRAMME D'APRES LEFONG ET COLLABORATEURS



FIGURE 2. Cavité vaginale de l'enfant Mul... Elisabeth injectée par la Diodone .(On remarque l'ossification du petit trochanter).



FIGURE 4. Mul... Elisabeth . Radio du poignet.

La radio du crane est normale.

Les examens biologiques (Pr. Jayle) vont apporter des éléments essentiels. Ils sont en effet caractéristiques de l'hyperplasie surrénale congénitale, avec une élévation des I7 céstostéroïdes totaux à 13,4 mg par 24 heures.

Le fractionnement montre qu'il s'agit essentiellement d'une augmentation de la fraction A : 8,6 mg par 24 heures.

La fraction C des I7 céstostéroïdes (I7 céstostéroïdes oxygénés en 11) est nettement augmentée, tandis que le taux de la fraction B est relativement faible.

Le complexe prégnandiol est très augmenté : I7 mg par 24 heures.

On note encore une élévation appréciable des 3 α stéroïdes (GBS I3) et beaucoup plus discrète des 3 β stéroïdes (SBS 11)

On constate également par les différentes méthodes utilisées une élévation des corticoides urinaires.

Le taux des oestroides est en revanche très faible.
(tableau I)

Le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale va encore être confirmé par deux épreuves biologiques :

- le test à l' ACTH
- l'administration de cortisone.

Le test à l' ACTH : L'administration d' ACTH donne une réponse dissociée, comme c'est la règle dans les hyperplasies surrénales congénitales :

Les I7 céstostéroïdes, le complexe prégnandiol et les GBS I3 subissent une augmentation importante,

alors que le taux des corticoides demeure sensiblement au même niveau (tableau II)

L'épreuve de la cortisone : Après 3 injections intramusculaires de cortisone, à la dose de 50 mg tous les deux jours on assiste à une chute des I7 céstostéroïdes à 3 mg par 24 heures

et des GBS I3 à 9,3 mg par 24 heures

On entreprend alors le traitement cortisonique en surveillant régulièrement l'enfant

par la clinique : organes génitaux
croissance staturale et surtout
croissance osseuse

et par les dosages biologiques.

Tableau I

Mul... Elisabeth.

Dosage sur les urines du 14/6/1954 (Pr. Jayle)

Volume urinaire	440 cc/24 h.
Créatinine	0,38 g/24h.
3 α stéroïdes (GBS I3)	25,5 mg/24 h.
Prégnandiol	17 mg/24 h.
3 β . Stéroïdes (SBS 11)	8,2 mg/24 h.
Fraction G65	20 mg/24 h.
I7 cétostéroïdes	13,4 mg/24 h.
Folliculine	traces
Phénolstéroïdes	15 gammas/24 h.
Corticoides totaux Gornall	21,8 mg/24 h.
Corticoides I7-2I-dihydroxy -	
20 Cétostéroïdes (Portes et Silber)	10 mg/24 h.
11-Oxystéroïdes (Portes et Silber)	7,5 mg/24 h.
GCl	52 mg/24 h.
Fractionnement des I7 cétostéroïdes :	
Fraction A	8,6 mg/24 h.
Fraction B	2,3 mg/24 h.
Fraction C	2,6 mg/24 h.

Tableau II

Mul... Elisabeth.

Test à 1' ACTH

	! Avant ACTH !	Pendant ACTH
Volume urinaire (cc/24 h.)	530	460
Créatinine (g/24 h.)	0,33	0,32
GBS I3 (mg/24 h.)	32	41
I7 Cétostéroïdes (mg/24 h.)	17	21,6
Corticoides I7-2I-Dihydroxy- 20 -Cétostéroïdes (Portes et Silber) (mg/24 h.)	5,2	6
11-Oxy (Portes et Silber) (mg/24h)	2,2	3

1875

[illegible]

On utilise successivement la cortisone intra-musculaire (50 mg tous les 3 jours), l'hydrocortisone et la cortisone buccales (50 puis 75 mg tous les 3 jours). Devant la remontée des I7 cétostéroïdes on reprend la voie intra-musculaire: d'abord 100 mg par jour de cortisone, puis 100 mg tous les 3 jours, ensuite 50 mg tous les 2 jours jusqu'à la fin de 1955. Au début de 1956, devant la mauvaise résorption des injections intra-musculaires, on reprend la voie buccale (Hydrocortisone 40 mg par jour), qui cette fois donne des résultats biologiques satisfaisants. Depuis le 15/5/1956, l'enfant est à la D-1-déhydrocortisone (Cortancyl) à la dose de 10 mg par jour.

(Tableau III)

Cliniquement : La vitesse de croissance staturale est nettement ralentie, puisque, au dernier examen, pour un âge chronologique de 4 ans 1/2, l'avance staturale n'est plus que de + 8,5% (au lieu de + 12%).

De même; l'âge osseux est, relativement à l'âge chronologique, moins en avance, puisqu'il est toujours de 11 ans.

La pilosité génitale a presque disparu, mais l'hypertrophie clitoridienne est sensiblement inchangée.

Au cours du traitement un épaississement du visage, une prise de poids importante cédèrent rapidement à un arrêt de quelques jours de la cortisone.

Les dosages biologiques ont permis de régler le traitement hormonal.

Les I7 cétostéroïdes urinaires ont été maintenus à un chiffre faible, autour de 3 mg par 24 heures, sauf pendant une courte période en Septembre et Octobre 1954, à la suite du passage de la voie intra-musculaire à la voie buccale.

(Tableau III)

L'hyperfonctionnement corticosurrénal paraît donc bien équilibré par le traitement hormonal, qui est actuellement poursuivi.

Notons en outre qu'un test de Binet-Simon fait en 1955 a montré un âge mental de 6 ans (avec quelques réponses de 7 ans) pour un âge chronologique de 4 ans 1/2. Cette avance de l'âge mental n'est pas habituelle. Elle mérite d'être signalée, sans qu'on puisse la rattacher à la maladie.

Résumé de l'observation :

Hyperplasie surrénale congénitale typique cliniquement et biologiquement, reconnue à l'âge de 3 ans (avance staturale et surtout osseuse. Sinus uro-génital. Augmentation de la fraction A des I7 cétostéroïdes et du complexe pregnandiol).

Traitement par la cortisone, l'hydrocortisone, et la D-1-déhydrocortisone, avec ralentissement de la vitesse de croissance, stabilisation de la croissance osseuse, retour des stéroïdes à des chiffres sensiblement normaux pour l'âge chronologique.

TABLEAU III

Surveillance biologique de l'enfant Mul... Elisabeth
(Laboratoire du Pr. Jayle)

Dates	volume urinaire (cc/24 h.)	créati - nine (g/24h.)	66S -13 (mg/24h.)	17 céto- stéroïdes (mg/24 h.)
I4/6/I954	440	0,38	25,5	13,4
Cortisone I.M. 50 mg ts les 3 j. à partir du 17/7/54				
22/7/I954	345	0,31	9,3	3
25/7/I954	390	0,31	8,2	2,9
27/7/I954	510	0,32	9,5	4,4
Hydrocortisone per os 50mg ts les 3 j. à partir du 10/8/54				
I5/9/I954	500	0,25	16,9	8
Cortisone per os 50 puis 75mg ts les 3 j. à partir de Sept.54				
I3/I0/I954	900	0,39	24,5	12,6
Cortisone I.M. 100 mg par j. à partir du début de Nov. 54				
I3/II/I954	580	0,31	7,3	4
Cortisone I.M. 100 mg ts les 3 j. à partir du 22/II/54				
I6/I2/I954	400	0,30	6,2	0,8
2/2/I955	550	0,37	11,3	3,3
Cortisone I.M. 50 mg ts les 2 J. à partir du 10/2/I955				
31/3/I955	250	0,37	4,6	2
Hydrocortisone per os 40 mg par j. à partir de début 56				
I8/2/I956	475	0,43	7,2	3,4
Cortancyl per os 10 mg par jour à partir du 15/5/I956.				

Observation II

Ber... Marcel

6 ans 4 mois.

L'enfant est hospitalisé en Juin 1954 dans le service du Docteur Clément Launay. Il est adressé par son médecin pour " Hermaphrodisme ".

A la naissance, on a hésité sur le sexe de l'enfant :
Il existe des " grandes lèvres ".

une "verge " très courte de 1 cm environ sans méat;
celui-ci semble placé sous la verge.

On ne perçoit pas de testicules.

Finalement, le médecin, contre l'avis de la sage-femme, le considère comme un garçon hypospade et cryptorchide, et l'enfant est déclaré comme garçon à l' Etat-civil.

Sa croissance, son développement psycho-moteur sont normaux, et jusqu'à l'âge de 6 ans, personne ne s'inquiète de son aspect morphologique

A ce moment seulement apparaît une pilosité pubienne rapidement bien fournie, et une discrète pilosité axillaire. Il existe de fréquentes érections.

C'est alors qu'un médecin enfin consulté, adresse l'enfant au Docteur Launay.

Dans les antécédents familiaux : on ne note rien d'anormal :
Le père et la mère sont bien portants, de taille normale.
Deux frères de 5 et 8 ans sont normalement constitués.
On ne retrouve aucune anomalie connue dans la famille.

A l'examen (Juin 54) la morphologie d'ensemble de l'enfant paraît bien celle d'un garçon maigre et longiligne. Sa taille (129 cm) est supérieure de + 12% à la moyenne normale pour son âge (Age statural = 9 ans) avec un poids (22 kg 800) inférieur de 15% à la moyenne normale pour sa taille.

L'examen des organes génitaux pourrait bien aussi faire penser au premier abord qu'il s'agit d'un garçon cryptorchide, avec une verge de volume sensiblement normal pour l'âge.

En réalité cette "verge" est pratiquement réduite à un gland ne comportant de capuchon que sur les parties supérieures et latérales, sans orifice terminal à son extrémité, ni sur sa face inférieure. Cet orifice, assez large, se trouve en réalité beaucoup plus en arrière. Il s'agit d'un sinus uro-génital bordé des grandes lèvres très pigmentées, d'aspect bursiforme. La pilosité périvulvaire et pubienne est relativement peu développée.

(Fig. 5)

Il existe une pilosité axillaire discrète.

Le reste de l'examen somatique est normal, en particulier toucher rectal et palpation des fosses lombaires ne révèlent aucune anomalie.

La tension artérielle est à 12-6

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the origin of life.

2. The second part of the paper is devoted to a detailed discussion of the various theories of the origin of life. The first of these theories is the theory of spontaneous generation, which holds that life can arise from non-living matter. The second theory is the theory of biogenesis, which holds that life can only arise from pre-existing life. The third theory is the theory of panspermia, which holds that life has been brought to Earth from other planets. The fourth theory is the theory of abiogenesis, which holds that life can arise from non-living matter through a series of chemical reactions.

3. The third part of the paper is devoted to a discussion of the evidence for the origin of life. The first piece of evidence is the fossil record, which shows the progression of life from simple to complex organisms. The second piece of evidence is the study of the chemical evolution of life, which shows how simple molecules can combine to form more complex molecules. The third piece of evidence is the study of the genetic code, which shows how the information for life is stored and transmitted.

4. The fourth part of the paper is devoted to a discussion of the implications of the origin of life for our understanding of the universe. The first implication is that the origin of life is a fundamental question that must be answered in order to understand the nature of life. The second implication is that the origin of life is a question that has profound implications for our understanding of the universe.



FIGURE 5. Ber... Marcel.

~~La tension artérielle est à 11-6.~~

Quelques jours après son hospitalisation, l'enfant fait une crise typique d'appendicite aigüe, et l'intervention est décidée d'urgence.

Intervention le 21 Juin 1954 (Service du Docteur Lance)
Compte-rendu opératoire (Dr. Lance)

Pus épais dans le péritoine.

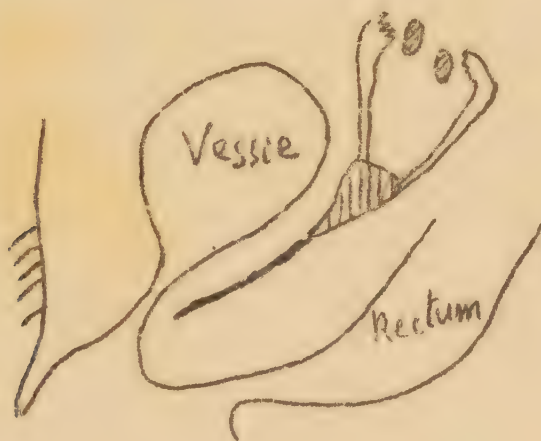
Très volumineux appendice turgescent.

Appendicectomie.

On profite de l'intervention pour explorer l'appareil génital interne:

Il existe un utérus de très petites dimensions, avec 2 trompes et 2 ovaires paraissant tout à fait normaux et dont la disposition anatomique est normale.

L'utérus se termine par un cordon qui se perd dans la cloison rétro-vésicale.



Il est impossible de se rendre compte de l'existence ou non d'un vagin.

Sous anesthésie générale on explore également les organes génitaux externes. Cette exploration confirme l'existence d'un sinus uro-génital : A 2 cm au dessous du clitoris volumineux il existe un orifice urétral anormalement large, dont le cathétérisme ramène de l'urine. La sonde placée dans l'urèthre est perçue au contact de la paroi antérieure du rectum par le toucher rectal.

Les suites opératoires sont tout à fait normales, et l'exploration uro-génitale est complétée par une uréthrographie (Docteur Bouteau) :

La forme de l'urèthre dessinée par la sonde semble celle d'un urèthre masculin. La sonde s'enfonce d'avant en arrière, puis bute sur un "col" vésical, enfin pénètre dans la vessie.

La distance du méat à la vessie est de 8 cm.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence un diverticule urétral.

Enfin Radiographie de la selle turcique
Urographie intra-veineuse sont normales.

Lors de ce premier séjour les examens biologiques n'ont pu être pratiqués pour des raisons techniques.

Ceux-ci sont faits quelques mois plus tard, en Février 1955, à l'âge de 7 ans.

L'aspect morphologique est le même, l'aspect des organes génitaux inchangé.

La taille (133 cm) est supérieure de 12% à la moyenne normale pour l'âge, avec maintenant un poids (26 Kg 700) inférieur de 3% à la moyenne pour la taille.

L'âge osseux déterminé par la radio des poignets est de 9 ans, soit une avance de 2 ans.

L'ensemble des examens biologiques (Laboratoire du Pr. Jayle) est très caractéristique de l'hyperplasie surrénale congénitale :

17 céstéroïdes totaux à 20,8 mg par 24 heures, l'augmentation portant essentiellement sur la fraction A (12mg/24 h.)

3 α stéroïdes (GBS-I3) à 36 mg par 24 heures

Complexe prégnandiol à 22,8 mg par 24 heures.

L'épreuve à la cortisone donne des résultats nets :

L'administration de 100 mg de cortisone par voie intramusculaire tous les jours fait tomber en 7 jours les 17 céstéroïdes à 3 mg par 24 heures et les GBS-I3 à 7,5 mg par 24 h.

	!	Avant	!	Après 7 jours de corti-	!
	!	cortisone	!	sone I.M. (100mg/24 h.)	!
volume urinaire (cc/24h)	!	520	!	400	!
créatinine (g/24h.)	!	0.57	!	0.41	!
3 α stéroïdes (GBS-I3)	!	36	!	7,5	!
(mg/24h.)	!		!		!
complexe prégnandiol	!	22,8	!		!
(mg/24h.)	!		!		!
17 céstéroïdes (mg/24h.)	Totaux	20,8	!	3	!
	A	12	!		!
	B	4,8	!		!
	C	5,6	!		!
17 hydroxy-	!		!		!
corticoides	!	3,4	!		!
(mg/24h.)	!		!		!
Corticoides	!		!		!
Gornall	!	16,2	!		!
(mg/24h.)	!		!		!

1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study.

2. The second part of the report is a detailed description of the methods used in the study.

3. The third part of the report is a discussion of the results of the study.

4. The fourth part of the report is a conclusion and a list of references.

5. The fifth part of the report is a list of appendices.

6. The sixth part of the report is a list of figures and tables.

7. The seventh part of the report is a list of footnotes.

8. The eighth part of the report is a list of abbreviations.

9. The ninth part of the report is a list of symbols.

10. The tenth part of the report is a list of definitions.

11. The eleventh part of the report is a list of acknowledgments.

12. The twelfth part of the report is a list of references.

13. The thirteenth part of the report is a list of appendices.

14. The fourteenth part of the report is a list of figures and tables.

15. The fifteenth part of the report is a list of footnotes.

16. The sixteenth part of the report is a list of abbreviations.

L'étude psychologique de l'enfant donne des résultats fort intéressants.

En effet, malgré son aspect extraordinairement masculin, tout indique qu'"il" désire être une fille :

-Joue à la poupée (a une poupée au pied de son lit)

-Quand il joue au papa et à la maman avec son frère Michel: Michel fait le papa, Marcel la maman . Les rôles ne changent jamais.

-Porte une bague, dit qu'il aime les bagues et les bracelets.

-On lui demande s'il aimerait se déguiser en fille : oui, en fille, avec une robe noire.

-Ses frères aiment jouer à la guerre, lui n'aime pas ça, n'aime pas la bagarre, préfère les jeux tranquilles .

-Plus tard aimerait coudre, faire des tabliers.

N'a pas envie d'être aviateur, mécanicien, explorateur

-Aimerait être une maman, n'aimerait pas être un papa.

Le niveau mental paraît limité (Pour 7 ans d'âge réel, l'âge mental est de 5 ans 6 mois au test de Terman, soit un quotient intellectuel de 78), mais l'enfant est très inhibé tout au long des épreuves.

Un traitement par la cortisone a été institué en Février 1955.

Un taux à peu près normal de I7 cétostéroïdes (en moyenne 2,5mg par 24 heures) est obtenu par

50 mg tous les 2 jours

puis 75 mg tous les deux jours de cortisone intramusculaire

ensuite par l'hydrocortisone buccale :

75 mg tous les 2 jours à partir du 31/3/55

50 mg tous les jours à partir du 10/4/55

(Tableau IV)

En regard de ce résultat biologique il n'est pas constaté de modifications cliniques appréciables. Les organes génitaux externes et les poils pubiens n'ont pas été influencés. Cependant la taille reste stationnaire 3 mois, pendant toute la durée du séjour à l'hôpital (I33 cm entre le 7/2/55 et le 19/5/55)

Depuis le mois de Juin 1955, l'enfant a été malheureusement moins bien surveillé, du fait de l'incompréhension des parents, qui l'ont emmené en province.

Le traitement par l'hydrocortisone semble avoir été à peu près régulièrement suivi jusqu'en Août 1955, date à laquelle un dosage de I7 cétostéroïdes a pu être fait (4,5 mg) .

Puis le traitement a été interrompu par les parents jusqu'en Novembre 55. C'est à cette date qu'ils ramènent l'enfant à la consultation du docteur LAUNAY : On note une augmentation de la pilosité pubienne, une augmentation de la taille de 4 cm(I37 cm au lieu de I33 cm).

La reprise de l'hydrocortisone per os à la dose de 50mg par jour est prescrite. Le traitement a été plus ou moins régulièrement suivi. L'enfant n'a pas été revu. Des urines ont été envoyées le 30 Mars 56 : les I7 cétostéroïdes étaient à 5mg par 24 heures, mais les GBS-I3 restaient élevés à 18 mg.

TABLEAU IV

Enfant Ber... Marcel. Dosages biologiques (Laboratoire du Pr. Jayle)

Dates	volume urinaire (cc/24h.)	créatinine (g/24 h.)	I7 cétostéroïdes (mg/24 h.)
9/2/1955	520	0,57	20,8
Cortisone: I.M. 100 mg par jour à partir du 22/2/1955			
28/2/1955	400	0,41	3
Cortisone: I.M. 50 mg tous les 2 jours à partir du 7/3/55			
14/3/1955	490	0,36	2,4
Cortisone. I.M. 75 mg tous les 2 jours à partir du 19/3/55			
23/3/1955	460	0,43	1,8
29/3/1955	540	0,50	2,3
Hydrocortisone per os 75mg ts les 2 jours à partir du 31/3/55			
5/4/1955	800	0,64	3,8
Hydrocortisone per os 50mg par jour à partir du 10/4/55			
13/4/1955	480	0,44	3,6
19/4/1955	720	0,42	3
27/4/1955	300	0,36	2,5
10/5/1955	660	0,42	1,8
18/5/1955	570	0,22	2,1
10/8/1955	640	0,84	4,5
Traitement irrégulièrement suivi d'Août à Novembre 1955			
Reprise de l' Hydrocortisone per os 50mg/jour à partir de Novembre 1955			
30/3/1956	680	0,76	5

10

Résumé de l'observation :

Hyperplasie surrénale congénitale certaine biologiquement et anatomiquement (laparotomie) .

Cliniquement masculinisation particulièrement marquée, ayant fait élever l'enfant jusqu'à l'âge de 6 ans comme un garçon.

L'exploration psychologique montre que l'enfant a des goûts de fille, désire être une fille.

Excellent résultat biologique de la cortisone. Action beaucoup moins nette sur la morphologie.

HISTORIQUE

Des cas de puberté précoce ont été signalés dès l'antiquité (PLINE L'ANCIEN), le moyen âge (DUNCAN, d'Amsterdam) et le XVIII^e siècle (BUFFON).

De même l'hermaphrodisme, le virilisme chez la femme ont depuis longtemps été décrits.

On connaissait dès le XIX^e siècle des tumeurs surrénales avec virilisme, hypertrichose et puberté précoce.

Mais c'est APERT qui, en 1910, individualise le syndrome génito-surrénal et précise ses différents aspects selon l'âge auquel il se développe. GALLAIS précise cette étude dans sa thèse de 1912.

Ils rattachent des cas d'hermaphrodisme à une hypertrophie surrénale embryonnaire. La plupart des cas rapportés concernent des adultes.

Dès 1905, FIBIGER avait constaté l'association d'un pseudo-hermaphrodisme féminin et d'une hyperplasie surrénale à l'autopsie d'un nourrisson de 6 semaines.

En 1925 DEBRE et SEMELAIGNE trouvent des surrénales volumineuses chez un garçon décédé athreptique à l'âge de 10 mois. En regard du pseudo-hermaphrodisme féminin ils isolent ainsi la forme du nourrisson de sexe masculin, se traduisant par des troubles digestifs et nutritifs.

Au cours de ces dernières années l'isolement des différents groupes de stéroïdes corticaux et le dosage de leurs métabolites dans les urines ont permis une analyse plus précise des manifestations de l'hyperplasie surrénale.

L'affection mieux connue est plus souvent diagnostiquée, et à partir de 1938 les observations se multiplient :

DI RUGGIERO et JOLLY mettent l'accent sur l'importance des vomissements et évoquent le problème du diagnostic avec la sténose du pylore. BUTLER, ROSS et TALBOT indiquent les premiers le syndrome biologique de type addisonnien.

En 1940 paraît le mémoire hollandais de DIJKHUISEN et BEHR, étude clinique de 4 cas que COMBY fait connaître en France en 1942.

En 1940 également est publiée aux Etats-Unis la première des nombreuses études de WILKINS et de ses divers collaborateurs.

Citons encore les cas familiaux de VERTHEMANN, les 12 faits personnels d'ALLIBONE, BAAR et CANT en Angleterre, ceux de CARLGREEN en Suède, les très importants travaux faits aux Etats-Unis par SECKEL, LOWREY, KNUDSON, ALBRIGHT, JAILER, KELLEY et surtout WILKINS qui a montré en 1950 l'intérêt du traitement par la cortisone.

* Dans les pays de langue française : JULIEN MARIE fait en 1952 une revue générale de 37 observations (dont celle de CATHALA et ALISON) de syndrome de DEBRE-FIBIGER et cite une observation personnelle.

JEUNE et CHARRAT publient en 1953 2 observations de syndrome de Debré-Fibiger

Mais les observations sont moins nombreuses en ce qui concerne les cas de pseudo-hermaphrodisme féminin observés au cours de l'enfance.

BASTENIE rapporte 4 cas chez l'enfant en 1951

BONNET dans sa thèse (1951-52) étudie l'aspect chirurgical du pseudo-hermaphrodisme féminin à propos de 2 observations personnelles.

DECOURT (1953-54) publie 4 cas (mais un seul concerne un enfant) pour lesquels il fait avec JAYLE une étude biologique complète.

LELONG, JAYLE et leurs collaborateurs rapportent en 1955 l'étude d'un cas d'hyperplasie surrénale congénitale chez une enfant.

C'est récemment encore que

JAYLE, avec DECOURT d'une part, LELONG et JOSEPH d'autre part, montre l'intérêt du fractionnement des 17 cétostéroïdes et du test à l' ACTH pour le diagnostic de l'hyperplasie surrénale congénitale.

BONGIOVANNI insiste sur l'importance de l'élimination du prégnanetriol.

ALBRIGHT, BONGIOVANNI apportent des précisions sur la pathogénie de l'affection.

THE

...

...

...

...

ETIOLOGIE

La maladie semble plus fréquente chez la fille. Mais cette plus grande fréquence n'est peut-être qu'apparente et pourrait s'expliquer en partie par la plus grande difficulté du diagnostic chez le garçon, où aucune anomalie génitale n'attire l'attention à la naissance.

Les cas familiaux sont nombreux, et l'on retrouve avec une relative fréquence des cas d'hyperplasie surrénale congénitale dans une même fratrie. Mais les ascendants des malades ne semblent jamais présenter d'anomalies comparables.

L'hypothèse d'une transmission héréditaire de la maladie liée à un gène récessif a été émise, mais n'est pas démontrée, et WILKINS pense que les hyperplasies surrénales ne présentent aucun caractère héréditaire, à l'inverse de l'intersexualité vraie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A L' EXAMEN MACROSCOPIQUE

Les deux surrénales sont volumineuses, parfois plus grosses et plus lourdes que les reins. Leur surface est irrégulière et présente de nombreux sillons qui leur donnent un aspect cérébriforme caractéristique. Leur poids est très augmenté, 10 à 35 grammes (au lieu de 5 à 8 grammes).

Mais il est des cas où l'hyperplasie est uniquement histologique.

L'hyperplasie peut parfois intéresser une surrénale aberrante

A L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

Seule la corticale est touchée par l'hyperplasie. La médullaire est normale, parfois même réduite.

L'étude histologique montre que l'hyperplasie se fait le plus souvent aux dépens de la zone réticulée. Le tissu est fait de cellules polyédriques à cytoplasmes granuleux éosinophile, avec vacuoles peu nombreuses et contenant des grains fuschionophiles dont certains ont voulu faire le support de la sécrétion androgénique.

L'accord n'est pas encore réalisé sur le caractère foetal ou adulte du tissu hyperplasié. De plus tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la localisation même de l'hyperplasie. Certains estiment que la zone atteinte n'est pas la réticulée mais la fasciculée. Il est par contre unanimement reconnu que la glomérulaire est toujours atrophiée et aplasiée.

Un aspect adénomateux (petits adénomes généralement multiples) peut être trouvé au sein de cette hyperplasie, même si celle-ci est congénitale.

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

ETUDE CLINIQUE

Chez la fille : Le pseudo-hermaphrodisme femelle ou gynandroïde
(Sujet possédant ovaires, trompes et utérus et des organes génitaux externes différenciés dans le sens masculin)

L'anomalie est reconnue plus ou moins tôt, et nous verrons tout l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Le trouble existe dès la vie intra-utérine, et l'enfant est le plus souvent porteur de malformations à la naissance. Mais si elles sont minimes, elles peuvent passer inaperçues à un examen superficiel. Et l'attention n'est alors attirée que vers l'âge de 3 ou 4 ans devant une croissance anormalement rapide ou une pilosité pubienne.

Dans les cas les plus marqués, la virilisation est si poussée qu'elle peut entraîner une erreur de sexe, l'enfant étant pris pour un garçon cryptorchide (puisqu'il n'existe évidemment pas de testicules). (cf. obs. II p. 11 .

Ces faits sont à vrai dire exceptionnels, et deux signes sont retrouvés :

- une hypertrophie clitoridienne
- l'existence d'un sinus uro-génital .

-L'hypertrophie clitoridienne est variable : depuis la simple augmentation de volume jusqu'à l'aspect de pénis, le plus souvent hypospade.

L'organe est attiré en bas par un cordon fibreux, et le gland est incomplètement recouvert par un pseudo-prépuce, qui ne se soude pas à sa partie inférieure.

La vulve est fermée, et les grandes lèvres très développées sont rattachées l'une à l'autre, pouvant simuler un scrotum

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem.

2. In the second part, we consider the case of a single particle.

3. The third part is devoted to the case of a system of particles.

4. In the fourth part, we consider the case of a continuous medium.

5. The fifth part is devoted to the case of a system of continuous media.

6. In the sixth part, we consider the case of a single continuous medium.

7. The seventh part is devoted to the case of a system of continuous media.

8. In the eighth part, we consider the case of a single continuous medium.

9. The ninth part is devoted to the case of a system of continuous media.

10. In the tenth part, we consider the case of a single continuous medium.

11. The eleventh part is devoted to the case of a system of continuous media.

12. In the twelfth part, we consider the case of a single continuous medium.

13. The thirteenth part is devoted to the case of a system of continuous media.

14. In the fourteenth part, we consider the case of a single continuous medium.

15. The fifteenth part is devoted to the case of a system of continuous media.

16. In the sixteenth part, we consider the case of a single continuous medium.

17. The seventeenth part is devoted to the case of a system of continuous media.

18. In the eighteenth part, we consider the case of a single continuous medium.

19. The nineteenth part is devoted to the case of a system of continuous media.

20. In the twentieth part, we consider the case of a single continuous medium.

21. The twenty-first part is devoted to the case of a system of continuous media.

(mais les plis cutanés sont sagittaux et non transversaux).

-Le sinus uro-génital, s'il attire moins l'attention que l'hypertrophie clitoridienne, est bien plus caractéristique de l'hyperplasie surrénale congénitale (signant l'hypersécrétion androgénique durant la vie intra-utérine).

Il est constitué par la terminaison commune de l'urèthre et du vagin (vagin le plus souvent atrésique).

Son orifice s'ouvre habituellement dans une petite fossette située entre les grandes lèvres, à la face inférieure de la base du clitoris. Le cathétérisme de cet orifice et l'injection prudente de substance opaque permettent de préciser la morphologie de la cavité uréthro-génitale.

Plusieurs aspects sont possibles suivant le stade du développement embryonnaire auquel l'hypersécrétion androgénique a commencé (Wilkins) :

- Le plus souvent le sinus uro-génital est un conduit de 1 à 2 cm de long au fond duquel s'ouvre un vagin atrésique et l'urèthre : petit sinus ressemblant à un urèthre hypospade. (type A de Wilkins).

-Plus rarement le sinus est plus vaste, ressemblant à un petit vagin dans lequel s'ouvre l'urèthre. (type B de Wilkins).

- Rarement encore la cavité vaginale peut être aveugle, sans communication entre vagin et urèthre. (type C. de Wilkins). (c'est le cas de notre 2ème observation.)

-Très rarement il peut exister un urèthre "pénien" et un orifice au niveau du gland. (type D de Wilkins)

(cf. Fig. 6)

Received of the Hon. Secy. of the Interior

for the sum of \$100.00

for the purchase of land

for the purpose of

the construction of

a road from

the town of

to the town of

in the county of

State of

for the sum of \$100.00

for the purchase of land

for the purpose of

the construction of

a road from

the town of

to the town of

in the county of

State of

for the sum of \$100.00

for the purchase of land

for the purpose of

the construction of



A	B	C	D
Sinus de petite taille. Aspect le plus fréquent	Sinus large donnant l'aspect d'un vagin de petite taille Aspect plus rare .	Aucune communication entre vagin et urèthre. Aspect rare.	Urèthre pénien avec communication vaginale. Exceptionnel.

FIGURE 6. Différents aspects du sinus uro-génital. (d'après Wilkins).

Le reste de l'examen clinique est en général normal, en particulier les fosses lombaires sont libres. On n'omettra pas d'examiner les téguments et les muqueuses à la recherche d'une mélanodermie.

En l'absence de traitement l'hypertrophie clitoridienne s'accentue, des érections peuvent apparaître. On voit se développer une pilosité pubienne (qui reste de type féminin chez l'enfant) entre 2 et 5 ans, puis une pilosité axillaire. La voix devient grave. Mais cette pseudo-puberté ne s'accompagne jamais de menstruation.

Autre conséquence de l'inondation de l'organisme en androgènes : La croissance est excessive et le développement musculaire important. Surtout la croissance osseuse est très accélérée. Les noyaux d'ossification sont en avance de plusieurs années par rapport à l'âge réel. Cette avance osseuse existe avant l'apparition de la pilosité, qu'il ne faut pas attendre pour poser le diagnostic d'hypérandrogénie. Mais la soudure des cartilages de conjugaison se fera prématurément, et vers 10 ou 12 ans la croissance s'arrête, si bien que la taille définitive est inférieure à la normale (avec une brachyskélie accentuée).

L'âge dentaire est l'objet de discussions. (Rivron signale dans sa thèse un âge dentaire normal, et Bonnet dans la sienne la possibilité d'une avance dans la date d'apparition des dents)

Vers l'âge de 12 à 15 ans, en l'absence de traitement, la morphologie prend un type tout à fait viril. Les glandes mammaires restent absentes ou atrophiques, la voix devient de plus en plus grave. Le clitoris continue à s'hypertrophier, et les érections se font de plus en plus fréquentes. L'hypertrichose

... ..

... ..

... ..

... ..

atteint les membres, parfois le thorax et la face, pouvant donner naissance à une véritable barbe. La présence d'acné est fréquente.

La tendance masculine peut encore se manifester dans le caractère, qui devient turbulent, agressif, avec un goût pour les jeux de garçon. Il est plus rare que la libido s'oriente vers le sexe féminin.

L'aménorrhée est constante.

Ainsi, si le diagnostic est parfois méconnu à la naissance faute d'un examen médical, l'importance des troubles ultérieurs amène toujours à consulter.

Quel que soit le stade où est vu la malade, les examens biologiques sont indispensables.

ETUDE BIOLOGIQUE

Le dosage de l'excrétion urinaire des I7 cétostéroïdes est fondamental (puisque'on a pu dire que chez l'enfant le taux des I7 cétostéroïdes est proportionnel au développement somatique et sexuel): on les trouve très augmentés :

Chez le nourrisson le taux atteint 3 à 4 mg par 24 heures, alorsque normalement il ne dépasse pas 0,5 à 1 mg. On peut admettre avec Wilkins qu'un taux supérieur à 2 mg est franchement pathologique.

Chez les grands enfants (taux normal : 2 mg à 5 ans, 3mg à 8 ans, 5mg à 11 ans, s'élève à la puberté pour atteindre 6-8mg chez la femme et 12-13mg chez l'homme adulte) le taux s'élève à 15-20mg et plus, bien que n'excédant pas en principe 50mg. Mais on connaît des cas où il atteint 62 et 63mg (Decourt et Jayle)et 80 mg (Observation 2 de la thèse de Bonnet, Bastenie).

L'exploration des métabolites hormonaux devra toujours être plus complète :

Tout d'abord il faut dissocier les différentes fractions des I7 cétostéroïdes :

Une première méthode déjà ancienne consiste à les séparer en 3 α et 3 β I7 cétostéroïdes : l'augmentation porte essentiellement sur la fraction α .

Une deuxième méthode, due à M.F. Jayle et Beaulieu, consiste à les fractionner en 3 parties, dénommées A, B et C

- La fraction A (normalement 44% des I7 cétostéroïdes urinaires) représente principalement l'androstérone et l'étiolcholanone.

Elle correspond aux 3 α stéroïdes et constitue une partie des GBS-I3 (stéroïdes glycuco-butylolubles), l'autre partie étant constituée par le complexe prégnandiol.

-La fraction B (normalement 28%) comprend la ~~de~~-hydro-épi androstérone et l'i-androstanolone.

Dans l'ensemble, cette fraction B rentre dans le groupe des 3 β stéroïdes ou encore des SBS-11 ou sulfoconjugués butylolubles.

La fraction C (normalement 28%) correspond aux 17 cétostéroïdes oxydés en 11 (11-hydroxyandrostérone et 11-hydroxy-étiocholanone, qui sont dosés avec les SBS-11, et 11 céto-étiocholanone, dosée avec les GBS-I3).

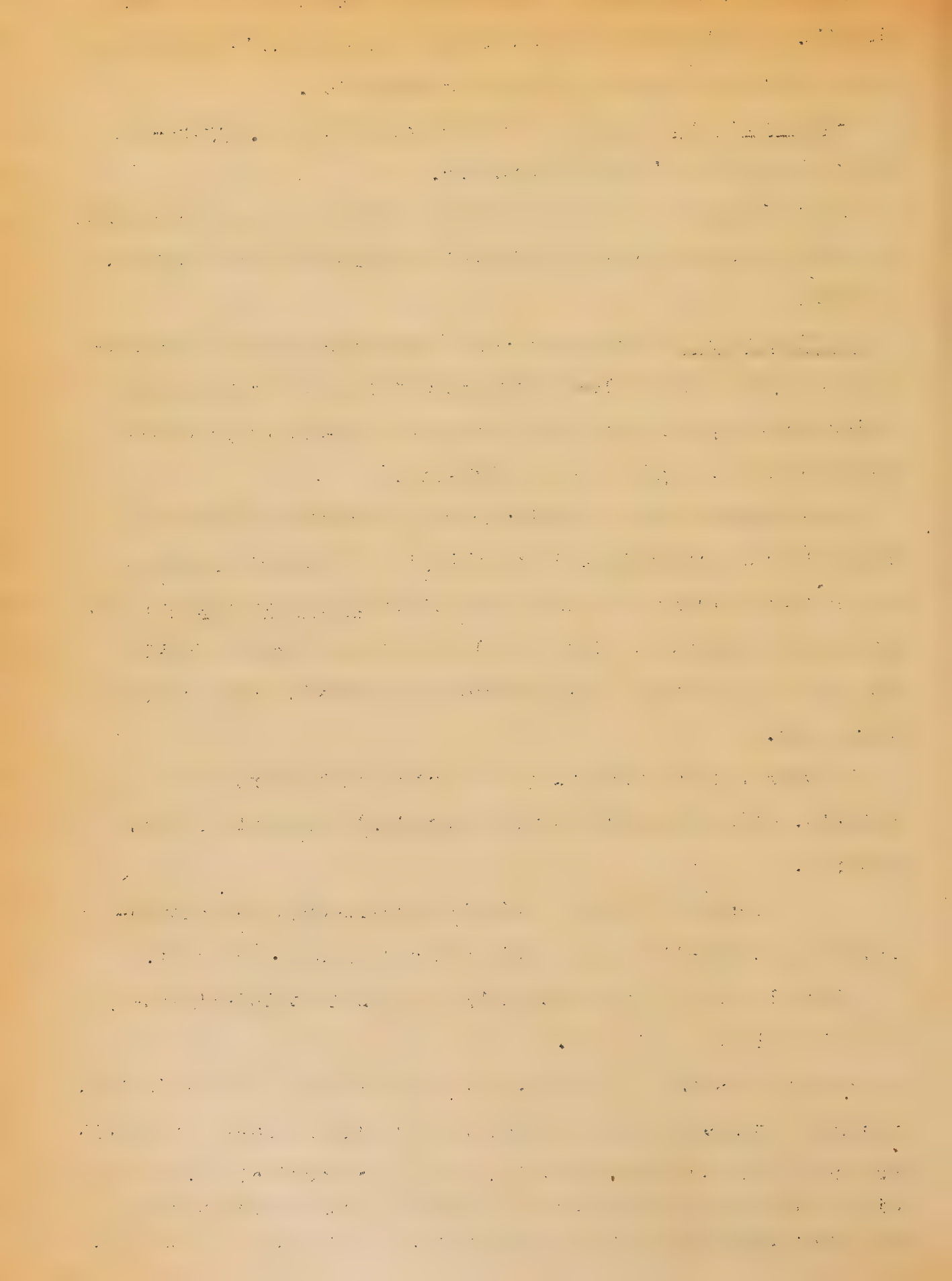
Classiquement ces 3 fractions sont augmentées dans les hyperplasies surrénales. En fait Jayle et Decourt, Lelong et ses collaborateurs ont montré que c'est la fraction A qui est fortement augmentée, alors que la fraction B reste faible et que la fraction C est légèrement augmentée dans quelques rares cas.

En outre, nous avons vu que ce sont les 3 α stéroïdes (GBS-I3, stéroïdes glycuco-butylolubles) qui sont le plus majorés.

alors que les 3 β stéroïdes (sulfoconjugués butylolubles ou SBS-11) sont élevés beaucoup plus modérément.

Ainsi les rapports fraction B/fraction A et SBS-11/GBS-I3 sont inférieurs à l'unité.

Ces auteurs ont également montré que la somme des stéroïdes neutres obtenue en additionnant les fractions SBS-11 et GBS-I3 est nettement supérieure au taux des 17 cétostéroïdes. Cela indique que la participation des stéroïdes non cétoniques est toujours importante dans l'hyperplasie surrénale congénitale.



La chromatographie différentielle est de technique délicate. Elle montre des clochers au niveau de la fraction IV (androstérone) et V (étiocholanone).

Il faut noter la forte augmentation du complexe prégnandiol. On sait depuis les travaux de Bongiovanni qu'il ne s'agit pas de prégnandiol, mais essentiellement de préganetriol (la distinction est basée sur l'étude spectroscopique du précipité obtenu par le procédé d'Astwood et Jones, après hydrolyse enzymatique des urines. Bongiovanni a montré que le spectre de la réaction colorée de Talbot présente un maximum d'absorption à 240 m μ dans le cas du préganetriol et de 225 m μ dans le cas du prégnandiol pur). Pour cet auteur, la présence de préganetriol apporte une aide considérable au diagnostic quand les 17 cétostéroïdes sont bas.

Signalons encore que :

l'excrétion des 11-oxy-stéroïdes (méthode de Porter et Silber, méthode de Gornall) est en règle normale.

- l'élimination des oestrogènes ou plutôt de leurs métabolites les oestroïdes (dosés par la méthode de Kober) est variable, mais souvent légèrement augmentée.

- le taux des gonadostimulines (FSH) est habituellement bas, inférieur à 5 US (Mais Bricaire a signalé récemment 2 cas avec les taux de FSH entre 20 et 40 U.S)

- le métabolisme des électrolytes n'est modifié qu'en cas d'insuffisance surrénale associée.

- enfin il n'y a pas habituellement de troubles du métabolisme glucidique.

A côté de ces dosages deux épreuves dynamiques donnent des résultats pour ainsi dire pathognomoniques de l'hyperplasie surrénale congénitale :

- L'épreuve de la cortisone

- le test à l'ACTH

L'épreuve de la cortisone (Wilkins, Decourt et Jayle)

L'injection quotidienne de 25 à 100 mg de Cortisone, selon l'âge, provoque en quelques jours une chute massive du taux des I7 cétostéroïdes, et une chute parallèle, voire même plus nette des stéroïdes neutres totaux (GBS-I3 et SBS-11) et du complexe prégnandiol (prégnanetriol)

Le test à l' ACTH (Jayle, Decourt et collaborateurs)

La technique mise au point par le professeur Jayle consiste à injecter 40 unités d' ACTH retard à 12 heures d'intervalle. Les urines sont recueillies pendant les 24 heures qui suivent la 2ème injection.

Cette épreuve dynamique rend évidentes et indiscutables des anomalies qui pourraient être discutables à l'étude des éliminations de base :

- Augmentation des I7 cétostéroïdes

- Forte élévation du prégnanetriol (qui normalement ne se modifie pas)

- Absence d'augmentation des corticoides (qui pour une surrénale normale augmentent de 100 à 300%).

Outre son importance diagnostic, ce test a une valeur théorique considérable pour la compréhension de la pathogénie de la maladie.

Ainsi, dans presque tous les cas une exploration biologique complète permet de porter le diagnostic avec une quasi certitude.

C'est dire que les explorations radiologique et chirurgicale des surrénales ont perdu beaucoup de leur intérêt.

EXPLORATIONS RADIOLOGIQUE ET CHIRURGICALE DES SURRÉNALES

L'examen radiologique de la région surrénale apporte surtout des arguments négatifs :

La radiographie sans préparation de la région lombaire ne montre jamais de calcifications dans les hyperplasies simples alors qu'elles sont fréquentes en cas de tumeur.

De même l'urographie intraveineuse est normale.

Quant au rétro-pneumopéritoine il sera réservé aux cas où une tumeur ne peut être éliminée avec certitude, ce qui est très rare après un bilan biologique complet.

L'exploration chirurgicale des surrénales reste le procédé le plus sûr en cas de doute (par voie lombaire le plus souvent). Elle était surtout pratiquée avant l'emploi de la Cortisone , comme premier temps d'un traitement chirurgical de l'hyperplasie :

Une fois sur deux environ, les capsules surrénales sont nettement hypertrophiées. Très souvent aussi elles sont macroscopiquement normales (soit que l'hyperplasie ne se traduise que sur le plan histologique, soit qu'il existe une glande surnuméraire ectopique en hyperplasie.)

La biopsie n'est pas d'interprétation toujours aisée.

2. The second part of the document focuses on the implementation of the proposed changes. It details the steps involved in the transition process, from the initial planning phase to the final execution. This section also addresses the potential challenges that may arise during the implementation and provides strategies to overcome them.

3. The third part of the document discusses the impact of the proposed changes on the organization's overall performance. It highlights the expected benefits, such as increased efficiency and cost savings, and provides a detailed analysis of the potential risks. This section also includes a comparison of the current state of the organization with the proposed changes, illustrating the expected improvements.

4. The fourth part of the document provides a summary of the key findings and conclusions. It reiterates the importance of the proposed changes and the need for continued monitoring and evaluation. This section also includes a list of recommendations for future research and development, ensuring that the organization remains at the forefront of its field.

5. The fifth part of the document is a conclusion that summarizes the main points of the document. It emphasizes the importance of the proposed changes and the need for continued monitoring and evaluation. This section also includes a list of recommendations for future research and development, ensuring that the organization remains at the forefront of its field.

FORMES CLINIQUES

Nous ne reviendrons pas sur les différents aspects des organes génitaux externes qui leur donnent une apparence plus ou moins nettement masculine.

Tous les degrés sont possibles depuis la simple hypertrophie clitoridienne qui peut passer inaperçue au cours des premiers mois de la vie jusqu'au volumineux clitoris avec faux scrotum, pouvant faire même commettre des erreurs sur le sexe de l'enfant.

FORME DU GARÇON : (macrogénitosomie avec pseudo puberté précoce).

Chez le garçon, l'hyperplasie surrénale congénitale est rarement reconnue à la naissance, ou dans les premiers mois de la vie (en dehors des cas où il existe des signes d'insuffisance surrénale associée). En effet, l'hyperfonctionnement androgénique au cours de la vie embryonnaire chez le garçon ne détermine en règle aucune modification des organes génitaux externes (parfois cependant à la naissance on peut noter quelques poils pubiens et une verge un peu volumineuse).

C'est ultérieurement que l'attention devrait être attirée par une croissance trop rapide, avec prise de poids excessive, en raison de l'hypertrophie musculaire. Mais les parents ne s'en inquiètent pas toujours et c'est l'apparition des premiers poils pubiens, qui les amènent à consulter.

La verge hypertrophiée prend rapidement, en l'absence de traitement, l'aspect d'une verge d'adolescent pubère et des érections apparaissent, avec parfois des éjaculations aspermatiques.

Le scrotum se ride et se pigmente, la prostate devient perceptible. Les poils apparaissent aux aisselles, la voix mue. il y a de l'acné.

Mais les testicules restent infantiles, sans spermatogénèse, ce qui oppose cette pseudo-puberté aux pubertés précoces vraies. Cet élément, facile à constater en raison du contraste créé, constitue un signe quasi pathognomonique du syndrome surrénogénital.

(La verge en effet, sous la dépendance des androgènes, croît de façon importante, tandis que les tubes séminifères et le tissu interstitiel testiculaire restent atrophiques, en sommeil, en l'absence de stimulation hypophysaire. Ce symptôme peut manquer dans certaines circonstances exceptionnelles si du tissu surrénal aberrant intratesticulaire bilatéral déforme les testicules.)

Surtout on retrouve là encore une avance osseuse considérable, bien plus considérable que l'accroissement de la taille.

En l'absence de traitement, vers six ou huit ans, ces garçons ont l'aspect de petits adolescents. Leur poids et leur taille, leur développement musculaire est en avance de plusieurs années sur l'âge réel. Mais l'ossification, très accélérée, conduira à la soudure prématurée des cartilages de conjugaison, si bien que vers dix-douze ans, la croissance s'arrête et que la taille définitive est, comme chez la fille, inférieure à la normale, avec un thorax trop grand pour des membres trop courts, et les testicules resteront immatures.

1. The first part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation $f(x) = \int_0^x f(t) dt$. It is shown that $f(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $f(0) = 1$.

2. In the second part, we consider the function $g(x)$ defined by the equation $g(x) = \int_0^x g(t) dt$. It is shown that $g(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $g(0) = 1$.

3. The third part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $h(x)$ defined by the equation $h(x) = \int_0^x h(t) dt$. It is shown that $h(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $h(0) = 1$.

4. In the fourth part, we consider the function $k(x)$ defined by the equation $k(x) = \int_0^x k(t) dt$. It is shown that $k(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $k(0) = 1$.

5. The fifth part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $l(x)$ defined by the equation $l(x) = \int_0^x l(t) dt$. It is shown that $l(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $l(0) = 1$.

6. In the sixth part, we consider the function $m(x)$ defined by the equation $m(x) = \int_0^x m(t) dt$. It is shown that $m(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $m(0) = 1$.

7. The seventh part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $n(x)$ defined by the equation $n(x) = \int_0^x n(t) dt$. It is shown that $n(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $n(0) = 1$.

8. In the eighth part, we consider the function $o(x)$ defined by the equation $o(x) = \int_0^x o(t) dt$. It is shown that $o(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $o(0) = 1$.

9. The ninth part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $p(x)$ defined by the equation $p(x) = \int_0^x p(t) dt$. It is shown that $p(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $p(0) = 1$.

10. In the tenth part, we consider the function $q(x)$ defined by the equation $q(x) = \int_0^x q(t) dt$. It is shown that $q(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $q(0) = 1$.

11. The eleventh part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $r(x)$ defined by the equation $r(x) = \int_0^x r(t) dt$. It is shown that $r(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $r(0) = 1$.

12. In the twelfth part, we consider the function $s(x)$ defined by the equation $s(x) = \int_0^x s(t) dt$. It is shown that $s(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $s(0) = 1$.

FORMES AVEC INSUFFISANCE SURRENALE ASSOCIEE

Dans un certain nombre de cas, dans les deux sexes, à l'hypérandrogénie, s'associe une insuffisance minéralo-corticoïde.

C'est d'ailleurs à l'occasion de ces manifestations d'insuffisance surrénale qu'ont été décrits les premiers cas d'hyperplasie surrénale congénitale avec vérification anatomique par Fibiger en 1905, puis par Debré et Semelaigne en 1925.

Par syndrome de Debré-Fibiger, on entend l'hyperplasie surrénale congénitale associée à une insuffisance minéralo-corticoïde, dans la période néo-natale.

Ce syndrome a été l'objet de nombreuses études, pose des problèmes très particuliers et nous ne l'étudierons pas ici.

o o

Cependant l'insuffisance surrénale peut se manifester de façon plus tardive, soit sous une forme plus fruste, avec mélanodermie, soit par une poussée aiguë qui peut survenir au cours de l'évolution d'un syndrome surréno-génital.

FORMES AVEC HYPERTENSION ARTERIELLE : Des formes associées à l'hypertension artérielle ont été rapportées par les auteurs américains (Wilkins) chez de grands enfants. Le rapport entre cette hypertension artérielle et l'hyperplasie n'est pas net:

L'origine surrénale de cette hypertension artérielle n'est pas strictement démontrée par ces auteurs. Cependant, il est frappant de noter que le traitement cortisonique a fait céder cette hypertension.

1880

Received of the Hon. Secy. of the Interior
for the purchase of land for the
Indian Reservation at

the sum of

Five hundred and

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

no more

FORMES AVEC TROUBLES DE LA GLYCO-REGULATION : White et Sutton ont signalé un cas avec Hypoglycémie et sensibilité exagérée à l'insuline, Wilkins un cas avec carence probable d'hormones régulatrices des hydrates de carbone.

FORMES FAMILIALES .

Nous n'y reviendrons que pour insister sur la fréquence des cas retrouvés dans une même fratrie.

TRANSFORMATION ADENOMATEUSE - TRANSFORMATION MALIGNES -

La transformation adénomateuse a été signalée, mais il est possible qu'il ne s'agisse que d'une association.

La transformation maligne est possible, mais elle n'est pas prouvée. 'On l'a évoquée devant des tumeurs malignes qui avaient été précédées plusieurs années auparavant de signes de virilisme). (voir la thèse de Rivron, Observation n° 3) .

DIAGNOSTIC
----DIAGNOSTIC POSITIF.

Rappelons surtout ici les éléments qui permettent un diagnostic précoce. Ce diagnostic repose :

cliniquement sur l'examen génital systématique de tout nouveau-né, en particulier du sexe féminin; examen certes facile mais qui en pratique n'est pas toujours effectué. On le complètera par le cathétérisme de l'orifice existant et l'injection de substance opaque, permettant l'étude radiologique de la cavité uréthro-génitale.

Plus tard il faut savoir accorder toute son importance à une avance staturale même relativement minime, surtout si la courbe de croissance objective une accélération de la vitesse de croissance. Le caractère pathologique de cette avance staturale est authentifié par l'avance de l'âge osseux : chez le jeune enfant, l'avance osseuse est toujours beaucoup plus marquée que l'avance staturale et existe alors qu'il n'y a encore aucune pilosité anormale. Cette dernière n'apparaîtra en général guère avant l'âge de 3 ans, et il ne faut pas l'attendre pour poser le diagnostic d'hyperandrogenie.

Devant ces symptômes, les examens hormonaux permettent d'affirmer l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale en même temps que son étiologie par hyperplasie surrénale. Rappelons que le test à l'ACTH objective au mieux les anomalies quand elles sont peu marquées.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic est habituellement plus facile chez la fille que chez le garçon.

Chez la fille, il faut discuter :

- L'hermaphrodisme vrai (gonades mâles et femelles chez un même individu : testicules et ovaires ou ovotestis, habituellement en position abdominale).

L'aspect des organes génitaux externes peut parfois faire hésiter. L'absence de testicules cliniquement décelables n'est pas un argument formel.

Mais le taux des 17 céstostéroïdes est normal, et il n'y aura pas de pilosité précoce.

- Les virilismes acquis qui sont souvent bien différents de l'hyperplasie congénitale: .

On ne note qu'une hypertrophie clitoridienne acquise et modérée et pas d'anomalies embryologiques, pas de sinus urogénital en particulier. Il n'existait donc pas d'anomalie à la naissance. Mais l'anomalie congénitale est parfois difficile à faire préciser au cours des hyperplasies vues tard, et l'on discute alors :

- non pas tant l'arrhénoblastome de l'ovaire, qui survient toujours après l'âge de 15 ans,

- mais surtout les tumeurs de la surrénale :

Une tumeur peut être soupçonnée

- si on perçoit une masse lombaire

- si on découvre à la radio des calcifications

- si on constate un développement très rapide de la virilisation (et s'il s'agit alors d'une tumeur maligne).

Dans tous les cas c'est sur le laboratoire que s'appuie le diagnostic :

Le taux des I7 céstéroïdes est très augmenté en cas de tumeur (jusqu'à 1600 mg dans un cas de la thèse de Rivron). Mais on a pu observer des tumeurs avec des chiffres peu élevés, et inversement des hyperplasies avec des chiffres dépassant 60 mg et même atteignant 112 mg dans un cas de Harris et Scowen.

Il est donc important de pousser plus loin l'exploration biologique :

Le fractionnement des I7 céstéroïdes (Jayle et collaborateurs) montre une très forte augmentation de la fraction B dans les tumeurs, alors que, nous l'avons vu, c'est essentiellement la fraction A qui est augmentée dans les hyperplasies.

L'élimination des 3 α stéroïdes (GBS-I3) peu augmentée en cas de tumeur est massive en cas d'hyperplasie.

et celle des 3 β stéroïdes (SBS-11) est au contraire très importante en cas de tumeur.

Au lieu du prégnanetriol de l'hyperplasie, c'est un taux très élevé de prégnandioli urinaire que l'on retrouve au cours des tumeurs.

Enfin l'épreuve à la cortisone montre le maintien du taux des stéroïdes à son niveau antérieur en cas de tumeur (alors qu'il s'effondre en cas d'hyperplasie).

Ainsi le diagnostic est presque toujours fait avant la laparatomie, nécessaire en cas de tumeur.

The first part of the paper discusses the importance of the
study of the history of the United States. It is
important to know the history of the United States
because it helps us to understand the present and
the future. The second part of the paper discusses the
importance of the study of the history of the world.
It is important to know the history of the world
because it helps us to understand the present and
the future. The third part of the paper discusses the
importance of the study of the history of the United States
and the world. It is important to know the history
of the United States and the world because it helps
us to understand the present and the future. The fourth
part of the paper discusses the importance of the study
of the history of the United States and the world.
It is important to know the history of the United States
and the world because it helps us to understand the
present and the future. The fifth part of the paper
discusses the importance of the study of the history
of the United States and the world. It is important to
know the history of the United States and the world
because it helps us to understand the present and the
future. The sixth part of the paper discusses the
importance of the study of the history of the United States
and the world. It is important to know the history of
the United States and the world because it helps us to
understand the present and the future. The seventh part
of the paper discusses the importance of the study of the
history of the United States and the world. It is important
to know the history of the United States and the world
because it helps us to understand the present and the
future. The eighth part of the paper discusses the
importance of the study of the history of the United States
and the world. It is important to know the history of
the United States and the world because it helps us to
understand the present and the future. The ninth part
of the paper discusses the importance of the study of the
history of the United States and the world. It is important
to know the history of the United States and the world
because it helps us to understand the present and the
future. The tenth part of the paper discusses the
importance of the study of the history of the United States
and the world. It is important to know the history of
the United States and the world because it helps us to
understand the present and the future.

Nous voyons que le pseudo-hermaphrodisme féminin authentique est pratiquement toujours lié à une hyperplasie surrénale congénitale.

Cependant Berheim et François citent un cas de tumeur cortico-surrénale à début foetal, et Brentnal et Javert chacun un cas de pseudo-hermaphrodisme féminin provoqué par un arrhénoblastome de la mère pendant la grossesse.

Ces faits sont exceptionnels.

Chez le garçon , c'est le diagnostic d'une puberté précocce. En faveur de l'hyperplasie plaident :

- la date d'apparition souvent très précocce de la puberté .
- des antécédents éventuels d'hyperplasie chez un frère ou une soeur.
- l'existence dans les antécédents du sujet de troubles digestifs importants dans la première année.

On discute comme chez la fille la tumeur surrénale et en outre la puberté précocce vraie.

- qu'elle soit liée à une atteinte du système nerveux central (tumeur ou encéphalopathie)
- ou que ce soit une puberté précocce dite "essentielle"

Cliniquement dans ces cas les testicules augmentent de volume (mais nous avons vu la possibilité de tissu surrénal aberrant intra-testiculaire).

Les examens biologiques sont là encore précieux, le taux des I7° céstostéroïdes ne dépassent pas celui que l'on voit dans les pubertés physiologiques. De plus le taux des gonadostimulines (FSH) est augmenté.

Il existe chez certains enfants une précocité de développement du système pileux (" premature pubarche" de Wilkins ou " premature adrenarche" de Talbot) sans signification endocrinienne.

L'examen du squelette permet là, avant même tout dosage biologique, d'éliminer un hyperfonctionnement surrénal qui s'accompagne d'une avance très nette et très précoce de l'âge osseux.

Deux problèmes se posent :

-1/ Quelle est la nature du dysfonctionnement de la glande surrénale ?

De nombreuses hypothèses ont été émises. Certes des arguments nouveaux ont été apportés par l'effet de la corticothérapie, par le test à l' ACTH, et par les études de l'excrétion urinaire des métabolites des hormones cortico-surrénales, mais des points restent encore obscurs.

-2/ Quel est le mécanisme du pseudo-hermaphrodisme féminin ?

Les connaissances actuelles sur le développement embryologique des organes génitaux et sur la différenciation sexuelle apportent des explications satisfaisantes, et permettent de situer assez exactement la date d'apparition du trouble au cours de la vie intra-utérine.

NATURE DU DYSFONCTIONNEMENT SURRENAL

On peut se demander tout d'abord si l'anomalie est primitivement surrénale ou si elle est secondaire à un dysfonctionnement hypophysaire .

L'origine hypophysaire a été soutenue, et l'on admettait comme trouble primitif une hyperproduction d'ACTH, devant l'action freinatrice de l'administration de cortisone sur l'hyperandrogenie. Mais on n'expliquait pas pourquoi cette hyperproduction primitive d' ACTH n'entraînait pas une production exagérée d'hormone protido-glucidique (et donc un syndrome de Cushing), en même temps que l'hypersecrétion androgénique.

1871. 1872. 1873. 1874. 1875.

1876. 1877. 1878. 1879. 1880.

1881. 1882. 1883. 1884. 1885.

1886. 1887. 1888. 1889. 1890.

1891. 1892. 1893. 1894. 1895.

1896. 1897. 1898. 1899. 1900.

1901. 1902. 1903. 1904. 1905.

1906. 1907. 1908. 1909. 1910.

1911. 1912. 1913. 1914. 1915.

1916. 1917. 1918. 1919. 1920.

1921. 1922. 1923. 1924. 1925.

1926. 1927. 1928. 1929. 1930.

1931. 1932. 1933. 1934. 1935.

1936. 1937. 1938. 1939. 1940.

1941. 1942. 1943. 1944. 1945.

1946. 1947. 1948. 1949. 1950.

1951. 1952. 1953. 1954. 1955.

1956. 1957. 1958. 1959. 1960.

1961. 1962. 1963. 1964. 1965.

1966. 1967. 1968. 1969. 1970.

1971. 1972. 1973. 1974. 1975.

1976. 1977. 1978. 1979. 1980.

1981. 1982. 1983. 1984. 1985.

1986. 1987. 1988. 1989. 1990.

1991. 1992. 1993. 1994. 1995.

1996.

Talbot, Decourt et Jayle invoquèrent alors l'existence de 2 corticotrophines hypophysaires :

- un facteur corticotrope
- et un facteur androgénotrope.

Mais ces deux facteurs ne furent jamais dissociés chimiquement.

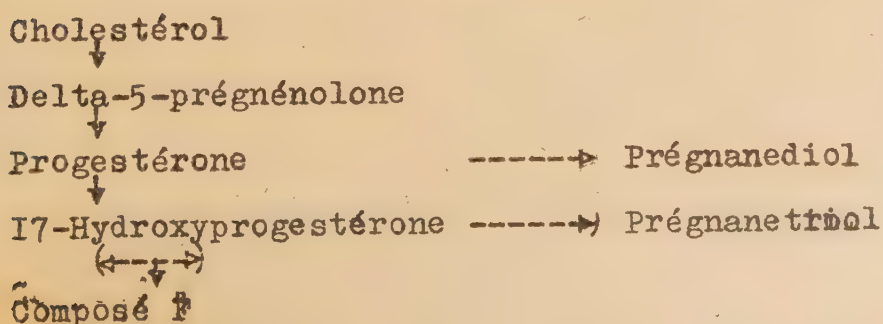
Et l'on admet actuellement, à la suite d'Albright, de Bartter, de Jailer et Bongiovanni aux E.U. , de Jayle et Decourt en France, que le trouble est primitivement surrénal et que l'excès de production d' ACTH n'est que secondaire.

Le trouble primitif semble être en effet une impossibilité pour la glande d'effectuer la synthèse du composé F ou I7-hydrocorticostérone ou hydrocortisone, à cause d'une anomalie enzymatique congénitale.

Normalement le composé F est synthétisé à partir du cholestérol, qui est transformé en Delta-5-prégnénolone, puis en progestérone, puis en I7-Hydroxyprogestérone et enfin en composé F ou I7 hydrocorticostérone.

Cette dernière transformation comporte une hydroxylation en 21 et en 11 sous une influence enzymatique.

C'est précisément cette transformation qui serait bloquée dans l'hyperplasie surrénale congénitale.



the first of these is the fact that the
 the second is the fact that the

the third is the fact that the

the fourth is the fact that the

the fifth is the fact that the

the sixth is the fact that the

the seventh is the fact that the

the eighth is the fact that the

the ninth is the fact that the

the tenth is the fact that the

the eleventh is the fact that the

the twelfth is the fact that the

the thirteenth is the fact that the

the fourteenth is the fact that the

the fifteenth is the fact that the

the sixteenth is the fact that the

the seventeenth is the fact that the

En effet, on retrouve dans les urines des sujets atteints d'hyperplasie cortico-surrénale des produits de dégradation de la 17-Hydroxyprogestérone à des taux très élevés : les composés 17 hydroxylés et en particulier le prégnanetriol (prégnane - 3α -17 α -20 α -triol), comme l'a montré Bongiovanni.

La cause de ce blocage est inconnue.

Dorfman pense que seul le blocage de la 21 hydroxylation explique la maladie. Sa théorie s'appuie sur le fait qu'il y a dans les urines une élimination anormale des composés 17 hydroxylés (prégnanetriol) et des composés 11 hydroxylés (composés androgéniques en C 19 et 11 oxygénés).

Bongiovanni et Eberlein admettent aussi que la synthèse des 17 hydroxylés est très augmentée et que le défaut de synthèse du composé F ne peut s'expliquer par une absence de 11 β hydroxylase.

Par contre ils pensent que la 21-hydroxylase est normale chez ces sujets et que l'erreur du métabolisme est de ne pouvoir fabriquer le composé F à partir des précurseurs normalement hydroxylés en C 17 et C 21. Ils émettent l'hypothèse de l'existence de deux enzymes 11 β hydroxylase, l'un permettant l'hydroxylation en 11, avant celle en 21, l'autre favorisant l'hydroxylation en 11 après celle en 21.

Ainsi : - l'une n'agirait que sur les 21 hydroxycorticostéroïdes et son absence expliquerait le manque d'hydrocortisone, malgré un taux normal de 21 hydroxycorticoides.

- l'autre agirait sur les 21 méthyl corticoides et donnerait des métabolites 11 hydroxyl 21 méthyl corticoides.

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

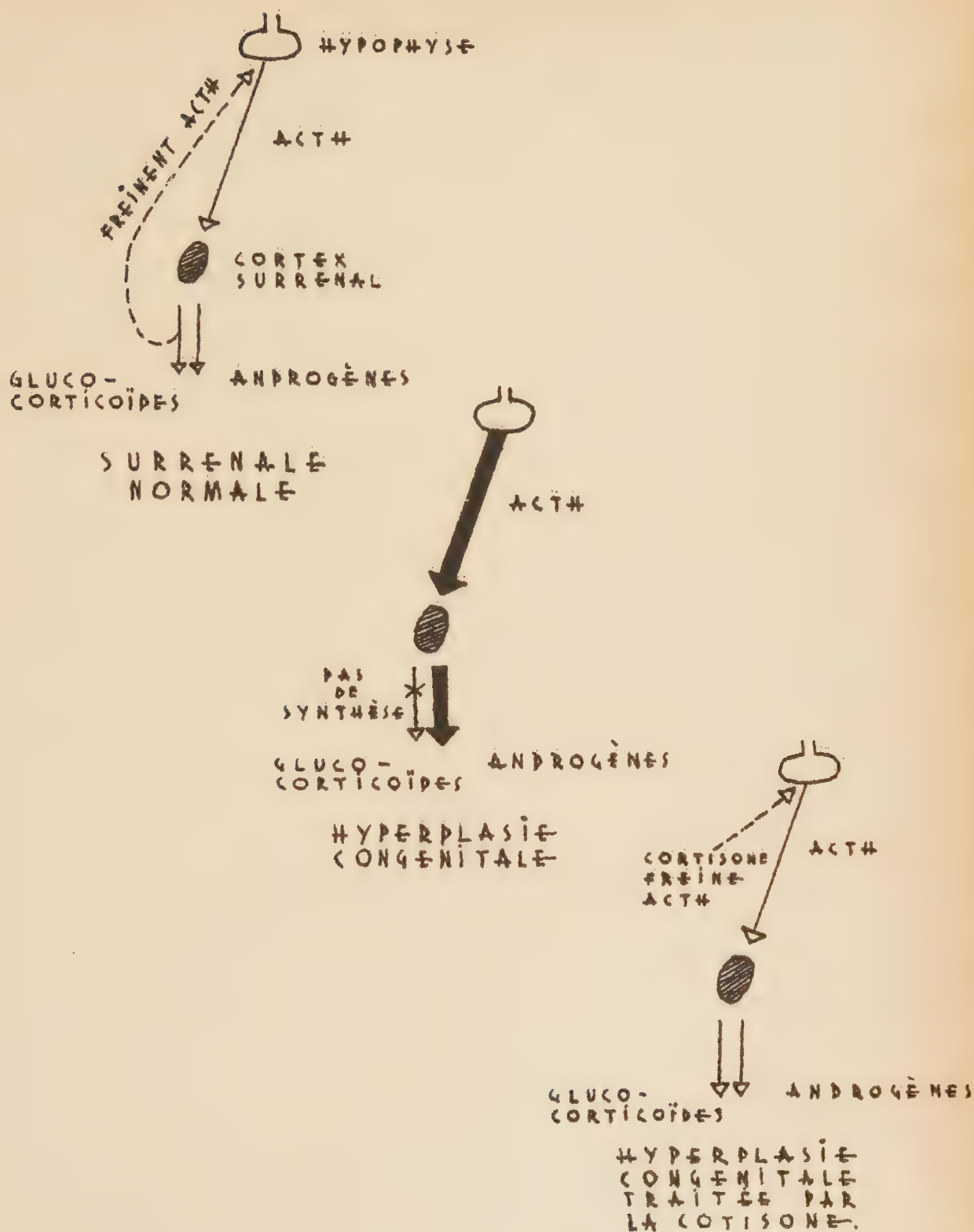
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

A partir de ces faits on peut reconstituer la physiopathologie de la maladie :

Le cortex surrénal ne produisant aucune hormone du type cortisone, l'hypophyse, qui est normale, ne va plus recevoir son frein physiologique. Elle va donc répondre par une sécrétion accrue d' ACTH, dont l'unique effet sur cette surrénale pathologique est d'augmenter la seule sécrétion dont elle est capable : celle des androgènes.

On comprend ainsi l'action de la cortisone administrée dans un but diagnostique ou thérapeutique : Freinant la sécrétion d' ACTH elle réduit du même coup la production des androgènes.



1940-1941

1942-1943

1944-1945

1946-1947

1948-1949

1950-1951

1952-1953

1954-1955

1956-1957

1958-1959

1960-1961

1962-1963

1964-1965

On comprend aussi que l'injection d' ACTH augmente les I7 cétostéroïdes urinaires et n'a pas d'influence sur les corticoides urinaires.

Signalons d'autre part que le prégnanetriol provenant de la dégradation de la I7-hydroxyprogestérone pourrait avoir une action androgénique.



MECANISME DES ANOMALIES GENITALES DANS LE PSEUDO-HERMAPHRODISME FEMININ

Les anomalies génitales sont la conséquence directe de l'hyperandrogénie.

Le sexe est déterminé génétiquement par l'armature chromosomique des gonocytes primordiaux. Mais jusqu'au 3ème mois l'embryon n'a aucune différenciation mâle ou femelle : les canaux de Wolff, ébauches masculines, et les canaux de Muller, ébauches féminines, se développent en même temps.

La différenciation sexuelle n'apparaît qu'au cours du 3ème mois par le développement du testicule ou de l'ovaire à partir de l'épithélium germinatif. Cette différenciation se fait sous l'action d'une substance sécrétée par les cellules de l'épithélium germinatif, elles-mêmes orientées par l'armature chromosomique des gonocytes primordiaux.

A partir de ce moment interviennent des facteurs hormonaux, et les facteurs génétiques ne jouent plus de rôle: Les hormones sexuelles sécrétées par l'ébauche gonadique, mâle ou femelle, différencient le tractus génital.

Divers arguments confirment cette conception :

-Le phénomène du "free-martinisme " : quand une vache met bas deux veaux de sexe différent, la génisse est presque toujours stérile et présente des anomalies des organes génitaux. On explique ce fait par l'existence d'anastomoses artérielles permettant le passage des hormones de l'embryon mâle vers l'embryon femelle.

-L'expérimentation sur l'animal: en injectant des

hormones mâles à des femelles gravides, on réalise chez certains embryons des états intersexuels.

Ainsi dans le sexe masculin l'édification dans le sens mâle du tractus génital avec régression des organes mullériens s'effectue sous l'influence des androgènes sécrétés par l'organisme embryonnaire (testicules et probablement cortex surrénal).

Dans le sexe féminin les expériences de Jost montrent que cette différenciation peut s'accomplir même en l'absence des ovaires embryonnaires sous l'action des oestrogènes maternels (Si l'on castré de très jeunes embryons de lapin avant le stade de différenciation sexuelle, ils se développent tous avec un habitus femelle). Mais si le tractus génital est soumis à l'influence d'androgènes en quantité anormale, il en résulte un pseudo-hermaphrodisme féminin. C'est ainsi que se produisent chez la fillette les anomalies génitales de l'hyperplasie surrénale :

Remarquons que la régression des canaux de Wolff se fait et que les canaux de Muller se développent en vagin, utérus et trompe. Les effets nocifs de l'imprégnation de l'embryon féminin par les androgènes d'origine surrénale se manifestent sur l'évolution des organes génitaux externes : le sinus urogénital s'infléchit dans le sens masculin.

C'est ainsi que la date à laquelle est intervenue l'influence androgène peut être déterminée avec précision : elle se situe nécessairement entre le 3ème et le 5ème mois (chez l'embryon de 60 à 170 mm). En effet cette époque est celle de la constitution chez l'embryon normal des deux conduits urinaires

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem.

2. The second part is devoted to a detailed analysis of the case of a single particle.

3. The third part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

4. The fourth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

5. The fifth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

6. The sixth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

7. The seventh part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

8. The eighth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

9. The ninth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

10. The tenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

11. The eleventh part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

12. The twelfth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

13. The thirteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

14. The fourteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

15. The fifteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

16. The sixteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

17. The seventeenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

18. The eighteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

19. The nineteenth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

20. The twentieth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

21. The twenty-first part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

22. The twenty-second part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

23. The twenty-third part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

24. The twenty-fourth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

25. The twenty-fifth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

26. The twenty-sixth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

27. The twenty-seventh part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

28. The twenty-eighth part is devoted to a detailed analysis of the case of a system of particles.

et génital, avec leurs orifices séparés (et c'est celle aussi de la formation du vestibule vaginal):

Avant le 3ème mois la différenciation des conduits génitaux n'est pas complète.

Après le 5ème mois les relations normales entre urèthre et vagin sont atteintes.

En cas d'hypérandrogénie, le pseudo-hermaphrodisme féminin est plus ou moins accentué suivant la date d'installation du trouble entre le 3ème et le 5ème mois :

La séparation de l'urèthre et du vagin ne se produit pas normalement. Il persiste comme dans le sexe masculin un sinus uro-génital, avec un conduit commun génital et urinaire.

La fermeture de la gouttière uro-génitale est totale ou incomplète, et l'atrésie du vestibule vaginal plus ou moins importante.

Le clitoris s'hypertrophie plus ou moins.

(Fig. 7)

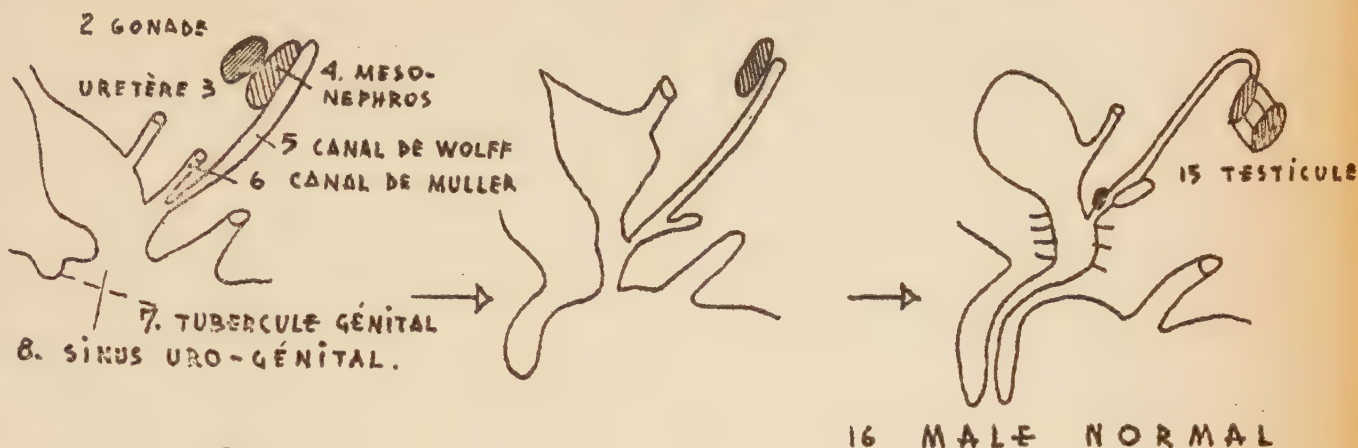
Après le 5ème mois, l'apparition beaucoup plus rare, voire même hypothétique, de l'hyperandrogénisme, ne produirait plus de pseudo-hermaphrodisme féminin mais une simple virilisation. vestibule vaginal normal, séparé nettement de l'urèthre, l'hypertrophie clitoridienne traduisant seule la masculinisation.

CHEZ LE GARÇON -

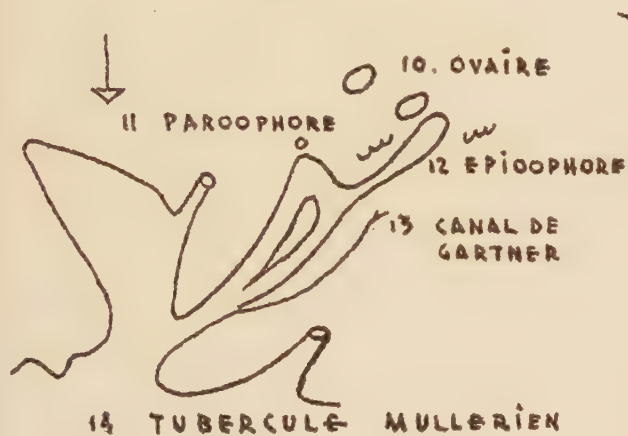
L'hyperandrogénie n'entraîne pas d'anomalie morphologique des organes génitaux externes, mais une pseudo-puberté précoce, avec développement de la verge et du système pileux sans maturation testiculaire qui a lieu non sous l'influence des androgènes mais des hormones hypophysaires.

PSEUDO HERMAPHRODISME FÉMININ

STADE D'INDIFFÉRENCIATION (1) → ÉVOLUTION DANS LE SENS MALE

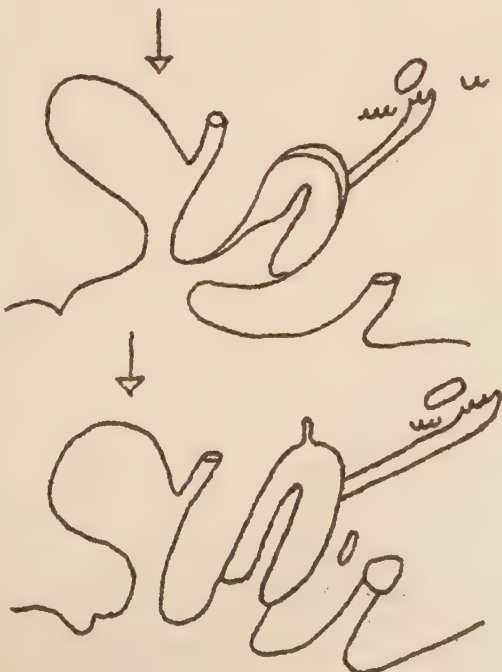


9
 ÉVOLUTION DANS
 LE SENS FÉMININ

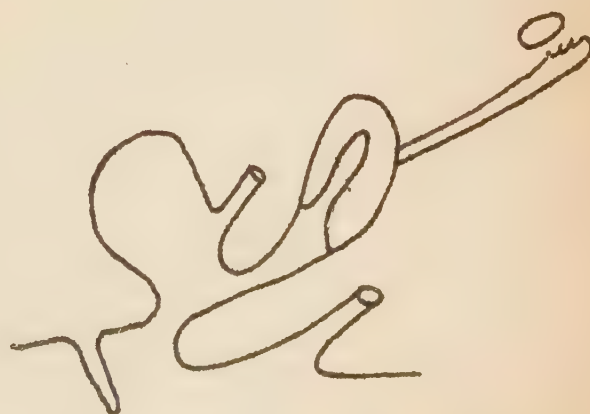


17
 ACTION DES ANDROGÈNES
 ENTRE LE 3^E ET LE 5^E MOIS

18
 PSEUDO-HERMAPHRODISME
 FÉMININ



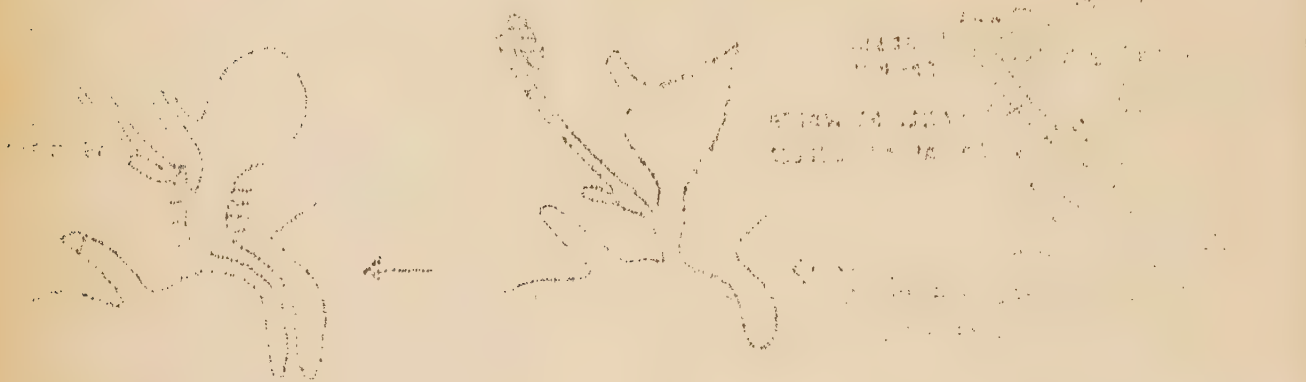
FEMELLE NORMALE 19



20 PSEUDO-HERMAPHRODISME.

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100



1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

1914-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

DANS LES DEUX SEXES

Les hormones androgènes stimulent la croissance, surtout la croissance osseuse, car l'os est le récepteur le plus sensible de l'hypersécrétion androgénique.

L'hypérandrogénie inhibe les gonado-stimulines hypophysaires, empêchant la maturation ovarienne chez la fille et testiculaire chez le garçon.

TRAITEMENT

Les problèmes qui se posent sont de différents ordres:

- 1/ Traiter l'hyperandrogénie et ses méfaits tant sur le développement sexuel que sur le développement somatique et osseux.

La cortisone est l'arme la plus efficace.

- 2/ Traiter le pseudo-hermaphrodisme féminin, et l'on conçoit la difficulté de la décision thérapeutique quand il s'agit d'un sujet élevé par erreur comme un garçon.

- 3/ Traiter les anomalies sexuelles par la chirurgie.

TRAITEMENT DE L'HYPERANDROGENIE

Toutes les tentatives pour freiner l'hyperandrogénie avaient été décevantes avant la cortisone.

La roentgenthérapie,

les surrénalectomies unilatérales ou partielles bilatérales ne donnent que des résultats transitoires et font courir le risque d'un syndrome secondaire d'insuffisance surrénale.

De même des essais de traitement par les oestrogènes, les gonadotrophines et les stéroïdes à structure analogue à celle des androgènes mais à faible activité endocrine n'avaient pas apporté de diminution sensible de l'hyperandrogénie.

LA CORTISONE : Les premiers résultats du traitement par la cortisone sur un nombre important de cas (10) ont été publiés aux Etats-Unis par Wilkins en Janvier 1950 et en Europe par Decourt, Jayle et collaborateurs, par Bastenie, par Guy Laroche et Cheymol.

Le traitement comprend deux phases :

- une phase d'attaque
- et une phase d'entretien.

La posologie doit être déterminée individuellement dans chaque cas, en se basant sur les dosages et les résultats cliniques, mais une posologie moyenne peut être indiquée en se référant aux travaux de Wilkins, de Decourt, Lelong.

Pour la dose d'attaque la voie intra-musculaire semble préférable (bien qu'elle agisse moins rapidement), parce que les résultats sont plus prévisibles, probablement à cause du taux d'absorption plus uniforme.

2. Mathematical Analysis

Consider the function $f(x) = x^2 + 1$

defined on the interval $[0, 1]$.

Find the maximum value of $f(x)$.

Since $f(x)$ is a continuous function on a closed interval, it attains its maximum value.

At the endpoints, $f(0) = 1$ and $f(1) = 2$.

Since $f(x)$ is increasing on $[0, 1]$, the maximum value is $f(1) = 2$.

Therefore, the maximum value of $f(x)$ is 2 .

□

Consider the function $f(x) = x^2 + 1$ defined on the interval $[0, 1]$.

Find the minimum value of $f(x)$.

Since $f(x)$ is a continuous function on a closed interval, it attains its minimum value.

At the endpoints, $f(0) = 1$ and $f(1) = 2$.

Since $f(x)$ is increasing on $[0, 1]$, the minimum value is $f(0) = 1$.

Therefore, the minimum value of $f(x)$ is 1 .

□

Consider the function $f(x) = x^2 + 1$

defined on the interval $[0, 1]$.

Find the maximum value of $f(x)$ on the interval $[0, 1]$.

Since $f(x)$ is a continuous function on a closed interval, it attains its maximum value.

At the endpoints, $f(0) = 1$ and $f(1) = 2$.

Since $f(x)$ is increasing on $[0, 1]$, the maximum value is $f(1) = 2$.

Therefore, the maximum value of $f(x)$ is 2 .

□

Consider the function $f(x) = x^2 + 1$ defined on the interval $[0, 1]$.

Find the minimum value of $f(x)$ on the interval $[0, 1]$.

Les doses initiales généralement nécessaires sont de 50 à 100 mg. par jour pour les grands enfants de plus de huit ans, de 10 à 25 mg. pour les nourrissons, et de 25 à 50 mg. pour les jeunes enfants au dessous de huit ans.

La chute maxima des 17 cétostéroïdes est atteinte en cinq à dix jours. Mais parfois des délais plus longs sont nécessaires, qui peuvent atteindre jusqu'à un mois.

Il faut alors déterminer la dose d'entretien :

Il est difficile d'obtenir un taux strictement normal d'excrétion des 17 cétostéroïdes. On exige habituellement un taux inférieur à 8 mg. par jour chez les enfants de plus de huit ans et inférieur à 1 mg. à 1 mg.7 chez le nourrisson.

Les doses d'entretien par voie intra-musculaire sont en moyenne de 25 mg. par jour pour les malades de plus de huit ans, de 5 mg. par jour pour les nourrissons et de 5 à 25 mg. chez les enfants de un à huit ans.

Les injections peuvent être discontinuées, tous les deux, trois ou même quatre jours -(une injection quotidienne de 25mg. pouvant être remplacée par exemple par une injection de 50 mg. tous les deux jours ou de 75 mg. tous les trois jours).

La voie buccale est efficace, bien que les résultats soient plus irréguliers. Les doses nécessaires sont 2 à 3 fois plus élevées. Mais il ne semble pas que plusieurs prises quotidiennes soient indispensables, comme on l'avait pensé au début.

On peut aussi employer l'Hydrocortisone à dose moindre, ou la D-1-déhydrocortisone (Cortancyl) à dose encore plus faible, qui semble agir aussi bien. Mais le recul manque encore pour se faire une opinion définitive.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
CHICAGO, ILLINOIS

TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AND TO THE HONORABLE CHAIRMAN OF THE BOARD OF TRUSTEES
OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

L'adjonction de chlorure de Sodium et de DOCA est indiquée chaque fois que le malade, surtout s'il d'agit d'un tout jeune enfant est sous l'influence d'une agression morbide, de façon à réparer l'importante fuite de sodium que peuvent provoquer ces accidents.

Le traitement est un traitement **substitutif** qui devra probablement être continué pendant toute la vie(le recul manque encore pour savoir si un traitement prolongé pourrait, à la longue provoquer une inhibition durable de l'hypercorticisme. Ceci est peu probable si l'on s'en tient à la pathogénie qui invoque une impossibilité de synthèse de l'hydrocortisone).

Après l'arrêt du traitement le taux des 17 cétostéroïdes revient au taux antérieur en trois semaines environ. Il est donc nécessaire d'utiliser la plus petite dose de cortisone (ou de ses dérivés) capable de supprimer l'hyperactivité surrénale, afin d'éviter les dangers des effets métaboliques (syndrome cushinoïde- hypertension artérielle -entrave de la croissance somatique)-

Les dosages biologiques et en particulier le taux d'excrétion des 17 cétostéroïdes aident beaucoup à déterminer la dose optimale, mais ils doivent toujours être confrontés avec la clinique, surtout chez les enfants qui n'ont pas fini leur croissance. Un freinage insuffisant de l'hyperandrogénie amène une maturation osseuse trop rapide et une soudure trop précoce des cartilages de conjugaison, mais une dose excessive de cortisone risque d'inhiber totalement la croissance.

1. The first part of the paper is devoted to a general

discussion of the problem and the methods used.

2. The second part is devoted to the study of the

properties of the solutions of the system of equations.

3. The third part is devoted to the study of the

stability of the solutions of the system of equations.

4. The fourth part is devoted to the study of the

asymptotic behavior of the solutions of the system of equations.

5. The fifth part is devoted to the study of the

properties of the solutions of the system of equations.

6. The sixth part is devoted to the study of the

stability of the solutions of the system of equations.

7. The seventh part is devoted to the study of the

asymptotic behavior of the solutions of the system of equations.

8. The eighth part is devoted to the study of the

properties of the solutions of the system of equations.

9. The ninth part is devoted to the study of the

stability of the solutions of the system of equations.

10. The tenth part is devoted to the study of the

asymptotic behavior of the solutions of the system of equations.

11. The eleventh part is devoted to the study of the

properties of the solutions of the system of equations.

12. The twelfth part is devoted to the study of the

stability of the solutions of the system of equations.

13. The thirteenth part is devoted to the study of the

asymptotic behavior of the solutions of the system of equations.

(Wilkins cite le cas d'un enfant chez qui 25mg. de cortisone intra-musculaire par jour inhiba totalement la croissance et le développement osseux, alors que 5mg. suffirent à supprimer la sécrétion excessive d'androgènes sans inhiber la croissance normale).

Pendant l'enfance, il faut donc suivre à la fois les I7 cétostéroïdes urinaires et les courbes de croissance et de développement osseux comme guide du traitement.

La dose minima efficace de cortisone sera déterminée individuellement dans chaque cas .

Les résultats du traitement cortisonique :

Les résultats les plus rapides et les plus spectaculaires portent sur le syndrome biologique :

- Les I7 cétostéroïdes urinaires sont réduits à un taux voisin du taux normal (et Wilkins a montré par l'épreuve de la crête du chapon que cette chute des I7 cétostéroïdes dosés chimiquement correspond bien à une chute des androgènes biologiquement actifs).

- Les G-B-S I3 et les S-B-S 11 (Jayle et Decourt) subissent parallèlement une chute considérable, de même que le complexe prégnañdiol - (prégnañetriol).

- Les oestrogènes et les oestroïdes, en cas de taux primitivement élevé, sont également réduits.

- L'action, sur l'élimination des 11 oxystéroïdes est moins nette. Il se produit seulement une chute minime suivie d'une élévation légère pendant la durée du traitement, vraisemblablement parce qu'une portion de ces stéroïdes dérive de la cortisone administrée.

- L'anabolisme protidique diminue.

Les résultats cliniques sont fonction de la forme clinique et de l'âge auquel a été entrepris le traitement.

Chez les filles atteintes de pseudo-hermaphrodisme, la cortisone ne supprime pas, bien entendu, les anomalies sexuelles congénitales. Mais l'hypertrophie clitoridienne, si elle ne régresse qu'exceptionnellement est stabilisée, et, d'une façon presque constante, les érections clitoridiennes diminuent.

La croissance excessive, somatique et osseuse est freinée, et, nous l'avons vu, un des points délicats du traitement par la cortisone est de déterminer la dose qui permet une croissance normale.

On observe une régression de l'hypertrichose et de l'acné, mais pas toujours une disparition complète.

A l'âge normal de la puberté, la morphologie générale s'oriente dans le sens féminin, par développement du buste et des hanches; on assiste au développement des glandes mammaires et de la vulve et à l'apparition de la menstruation.

Barnett signale même l'observation d'une jeune femme avec un syndrome adrénogénital qui, après trois ou quatre mois de traitement cortisonique devint enceinte. Mais le diagnostic d'hyperplasie surrénale congénitale n'est pas strictement formulé.

On note cependant des échecs (Hinman), échecs attribués par Wilkins à une instauration trop tardive du traitement ou à l'usage antérieur de cures d'oestrogènes ayant perturbé les relations hypophyso-ovariennes.

Chez le garçon, en cas de diagnostic précoce, on peut espérer l'arrêt de l'excès de croissance et à un âge normal un

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

développement testiculaire et une puberté normale.

En cas de pseudo puberté précoce, les résultats sont moins régulièrement favorables. On note cependant une amélioration de l'acné, une diminution des érections, mais pas de modification de volume de la verge ni de la pilosité.

En cas d'hypertension artérielle associée, Wilkins a observé dans trois cas une disparition de l'hypertension sous l'influence du traitement.

De même une pigmentation de type addisonien diminue sous traitement.

- Les accidents du traitement semblent pouvoir être évités avec des doses convenables. (Le cortancyl est susceptible d'en diminuer encore la fréquence).

- L'apparition d'un syndrome cushinoïde cède à la réduction de la dose, de même que la rétention sodée (qui a été signalée par Wilkins).

- Il n'a jamais été signalé d'hypertension artérielle (Par contre une hypertension préalable dépendant de l'hyperplasie peut être favorablement influencée).

- Guy Laroche et Cheymol ont observé après arrêt du traitement une hypoglycémie à 0,40g.°/oo sans manifestation clinique et Bastenié une hypersensibilité à l'insuline. (Par contre Wilkins n'a observé aucun trouble du métabolisme glucidique).

- Kelly signale un syndrome d'excitation maniaque chez un enfant mentalement déficient, et Minnie B. Goldberg chez une petite fille un épisode schizoïde qui disparut en trois mois.

The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the existence of solutions of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters α and β . It is shown that the system has solutions for all values of the parameters α and β if the function $f(x)$ is continuous and has a bounded derivative.

In the second part of the paper the problem of the existence of solutions of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters α and β is solved. It is shown that the system has solutions for all values of the parameters α and β if the function $f(x)$ is continuous and has a bounded derivative.

In the third part of the paper the problem of the existence of solutions of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters α and β is solved. It is shown that the system has solutions for all values of the parameters α and β if the function $f(x)$ is continuous and has a bounded derivative.

In the fourth part of the paper the problem of the existence of solutions of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters α and β is solved. It is shown that the system has solutions for all values of the parameters α and β if the function $f(x)$ is continuous and has a bounded derivative.

In the fifth part of the paper the problem of the existence of solutions of the system of equations (1) for arbitrary values of the parameters α and β is solved. It is shown that the system has solutions for all values of the parameters α and β if the function $f(x)$ is continuous and has a bounded derivative.

Enfin, on peut se demander quelle est l'action de ce traitement continu par la cortisone sur le cortex surrénal.

Le recul n'est pas encore suffisant pour se faire une opinion définitive, mais Wilkins après 277 jours et Minnie B. Goldberg après 17 mois de traitement n'ont pas noté d'action sur la réactivité du cortex surrénal, quand la cortisone est arrêtée.

°
° °

Le mécanisme d'action de la cortisone a été étudié à propos de la pathogénie.

LE TRAITEMENT DU PSEUDO HERMAPHRODISME FEMININ :

Les problèmes posés sont d'autant plus complexes que les anomalies génitales sont plus grandes et que le diagnostic a été posé plus tardivement.

La difficulté fondamentale est dans bien des cas le choix du sexe, si l'aspect est franchement masculin.

Le problème ne se pose plus guère à la naissance, le traitement hormonal permettant actuellement de se rendre maître de l'hyperandrogénie. Mais c'est en cas de diagnostic tardif devant un pseudo-hermaphrodisme féminin déclaré garçon à la naissance et élevé comme tel, que se pose le dilemme : Faut-il donner à l'enfant son sexe réel ou au contraire le transformer, si l'on peut dire, en "garçon" par l'ablation des ovaires et de l'utérus et par des interventions plastiques? Beaucoup d'auteurs, en effet, pensent que le changement de sexe après l'âge de deux ou trois ans, et en tous cas après l'âge de cinq ans, risque d'entraîner des catastrophes dans le développement affectif et l'équilibre psychologique présent et futur, sans parler des complications familiales et sociales.

Wilkins considère que dans le cas où le malade a été élevé comme un garçon avant que le diagnostic n'ait été porté, il ne semble pas désirable d'essayer de changer de sexe. Cependant on conçoit l'impossibilité de créer un mâle normal: Il n'est que de rappeler qu'il n'existe pas de testicules. De plus nous possédons actuellement un moyen de lutte efficace contre l'hyperandrogénie (la cortisone) et les opinions exprimées sur le choix du sexe sont antérieures à la corticothérapie. Les publications postérieures au traitement cortisonique ne mentionnent pas cet aspect du problème, et il semble bien que la cortisone doive entraîner une tendance peut-être plus grande à orienter vers le sexe féminin.

Ce qui est important en fait, c'est l'étude du psychisme, qui pour la plus grande part, réalise le sexe.

Il faut donc faire une étude psychologique approfondie du sujet par des tests et une observation prolongée et compréhensive. Le sexe définitif à donner dépend autant de l'orientation réelle de l'enfant ainsi mise en évidence que des données anatomiques. Mais si cette orientation peut être nette, l'étude en est bien souvent délicate chez l'enfant.

Il faut tenir compte également des conditions dans lesquelles l'enfant est élevé, conditions familiales et sociales.

Ceci justifie dans beaucoup de cas une attitude prudente : pas de geste chirurgical irrémédiable, pas d'acte définitif chez le jeune enfant. (au besoin un simple enlèvement du clitoris.).

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU PSEUDO-HERMAPHRODISME :

On peut donc être amené à pratiquer des interventions chirurgicales à visée plastique qui, nous venons de le voir, ne seront pas trop précipitées.

I - OPERATIONS TENDANT A UNE CORRECTION DANS LE SENS FEMININ

L'opération la plus simple est l'ablation du clitoris, sans laisser de moignon, mais avec extirpation complète des deux ~~corps~~ ; caverneux.

Ce n'est guère qu'après la puberté et même à la fin de l'adolescence que l'on peut entreprendre une opération plastique destinée à séparer les grandes lèvres, à séparer le vagin de l'urèthre et à établir un vagin fonctionnel, (sauf dans le cas d'une cavité vaginale sans communication avec l'extérieur, où une intervention plus précoce doit permettre l'écoulement du flux menstruel).

Les interventions sont d'autant plus complexes que la cavité vaginale est plus atrésiée, et l'on peut être amené à créer un vagin à partir d'un segment intestinal. Mais les résultats fonctionnels de ces plasties sont alors souvent décevants.

II - OPERATIONS TENDANT A DONNER UN ASPECT MASCULIN :

Dans certains cas vus tardivement et où l'orientation psychologique est nettement masculine on peut être amené à reconstituer un urèthre pénien, en utilisant le principe de la chirurgie de l'hypospadias, et à pratiquer l'ablation de l'utérus et des ovaires.

10

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

A la lumière de ces quelques notions, nous voudrions revenir sur nos 2 observations.

Dans l'une et l'autre l'hyperplasie surrénale était indiscutable au moment de l'examen. Mais on peut déplorer que le diagnostic n'en ait pas été évoqué plus tôt. En effet le traitement surtout dans le 2ème cas a été institué tard, et l'on peut se demander quel sera l'avenir de ces enfants.

Dans l'observation I la seule crainte est celle d'une soudure prématurée des épiphyses (tous les points d'ossification sont présents à 3 ans). Au point de vue génital il existe une cavité vaginale normale et une opération plastique simple devrait permettre une sexualité normale avec possibilité de fécondation. De même il n'y a pas de problème psychologique: l'enfant a toujours été considéré comme une fille et élevé comme telle.

Il n'en est pas de même dans l'observation II où, au contraire, l'enfant a toujours été considéré et élevé comme un garçon.

Certes, il est frappant de voir que les examens psychologiques concordent tous pour montrer que ce "garçon" a en réalité des tendances, des goûts de fille. Il semble donc ici que le sexe réel l'emporte sur le sexe "social" attribué par erreur à l'enfant. D'autre part l'état local des organes génitaux ne permet certainement pas d'en faire un mâle normal. Il serait donc plutôt souhaitable que cet enfant soit désormais considéré comme une fille et élevé dans son sexe réel. Le traitement cortisonique assurerait un développement morphologique féminin et

un équilibre hormonal féminin au moment de la puberté. A ce moment une intervention chirurgicale plastique devrait permettre de réaliser une cavité vaginale, dont on peut d'ailleurs se demander si la valeur fonctionnelle serait satisfaisante.

Resterait le problème psychologique, non moins important. Il est certain que ce passage au sexe féminin devrait être dirigé et suivi de façon particulièrement attentive et que la collaboration familiale est absolument indispensable.

Or nous nous trouvons devant un problème familial et social particulièrement ardu. Les parents, habitant un petit village, s'inquiètent peu du sort de l'enfant. Dans son village l'enfant est considéré depuis toujours comme un garçon. Il va à l'école dans une classe de garçons.

Ainsi, étant donnée l'affirmation du sexe masculin au point de vue social dans le village, étant donnée l'impossibilité de compter sur la collaboration familiale, nous serons peut-être contraints de conserver à l'enfant son sexe "social", malgré l'impossibilité d'en faire un mâle normal. Il faudrait alors au voisinage de la puberté pratiquer l'ablation de l'utérus et des ovaires, et envisager une opération plastique pour tenter de créer un urèthre pénien.

En raison de toutes ces difficultés la décision est encore en suspens. Mais de toutes façons l'avenir de cet enfant reste très incertain.

The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The second part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The third part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The fourth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The fifth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter.

The sixth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The seventh part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The eighth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The ninth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter. The tenth part of the paper is devoted to a detailed analysis of the problem. It is shown that the problem is of great importance in the theory of the structure of matter.

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons 2 cas d'hyperplasie surrénale congénitale chez la fille, avec malformations génitales, avance staturale et osseuse et apparition d'une pilosité pubienne dans l'enfance.

A ce propos nous rappelons les principaux problèmes cliniques biologiques, pathogéniques et thérapeutiques posés par ce dysfonctionnement métabolique du cortex surrénal.

La 1ère observation concerne une petite fille de 3 ans. Cliniquement le diagnostic était déjà probable devant l'existence d'un sinus uro-génital, et l'avance staturale et surtout osseuse qui était particulièrement nette (âge osseux de 10 à 11 ans pour un âge chronologique de 3 ans).

Dans la 2ème observation, concernant un enfant de 6ans 1/2, la virilisation était si poussée que l'on pouvait au premier abord se demander s'il ne s'agissait pas d'un garçon hypospade et cryptorchide, comme on l'avait cru par erreur depuis la naissance. Mais avant même l'exploration biologique, le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme féminin fut affirmé par une laparotomie (à l'occasion d'une crise d'appendicite aiguë) qui fit découvrir un utérus et des trompes normales.

Nous avons constaté là encore une avance staturale et osseuse, mais moins considérable que dans le 1er cas.

Dans l'un et l'autre cas, le tableau biologique était caractéristique : et nous avons noté une augmentation importante du taux des I7 cétostéroïdes urinaires (13,4 mg dans le 1er cas, 20,8 mg dans le 2ème), portant essentiellement sur la fraction A (8,6 mg et 12 mg), une augmentation également

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON

From the first settlement of the city in 1630 to the present time, the history of Boston is a record of the growth of a great city. The city was founded by a group of Puritan settlers who came to the New World in search of a better life. They established a colony that was to become one of the most important and influential in the history of the United States. The city's growth was rapid, and by the middle of the 17th century, it had become one of the largest and most prosperous cities in the colonies. The city's history is marked by many important events, including the Boston Tea Party, the American Revolution, and the Civil War. The city's culture and industry have also played a significant role in its development. Today, Boston is a world-renowned city, known for its rich history, culture, and industry.

The city's history is a testament to the resilience and spirit of its people. From its humble beginnings as a small settlement, it has grown into a major center of commerce and culture. The city's history is a story of triumph and adversity, of the struggles and achievements of its people. It is a story that continues to inspire and educate us today.

importante du complexe prégnandiol (prégnanetriol) (17 mg et 22,8 mg) .

Le test à l' ACTH pratiqué dans un cas, augmenta nettement toutes les anomalies, et dans les 2 cas la cortisone amena un affaïssement des métabolites anormaux.

Les deux enfants ont été soumis à un traitement cortisonique (Cortisone intra-musculaire et buccale, hydrocortisone buccale, D-1-déhydrocortisone). L'action du traitement a été remarquable sur le syndrome biologique, avec retour des stéroïdes à des chiffres sensiblement normaux.

Cliniquement nous avons obtenu un ralentissement de la vitesse de croissance et une stabilisation de la croissance osseuse, mais, bien entendu, les anomalies génitales n'ont pas été modifiées. C'est pourquoi nous envisageons un traitement plastique ultérieur, qui sera simple dans le premier cas, ou il existe une cavité vaginale de volume normal (il suffira de séparer urèthre et vagin). Notre seule crainte est ici une soudure prématurée des épiphyses osseuses.

Dans le deuxième cas au contraire, le problème est beaucoup plus complexe : le vagin est tout à fait atrésique, mais surtout l'enfant a été considéré et élevé comme un garçon jusqu'à l'âge de 6 ans, et le sexe masculin est socialement affirmé dans son village et à l'école.

Ainsi, malgré l'étude psychologique, montrant que ce "garçon" a en réalité des goûts et des tendances de fille,

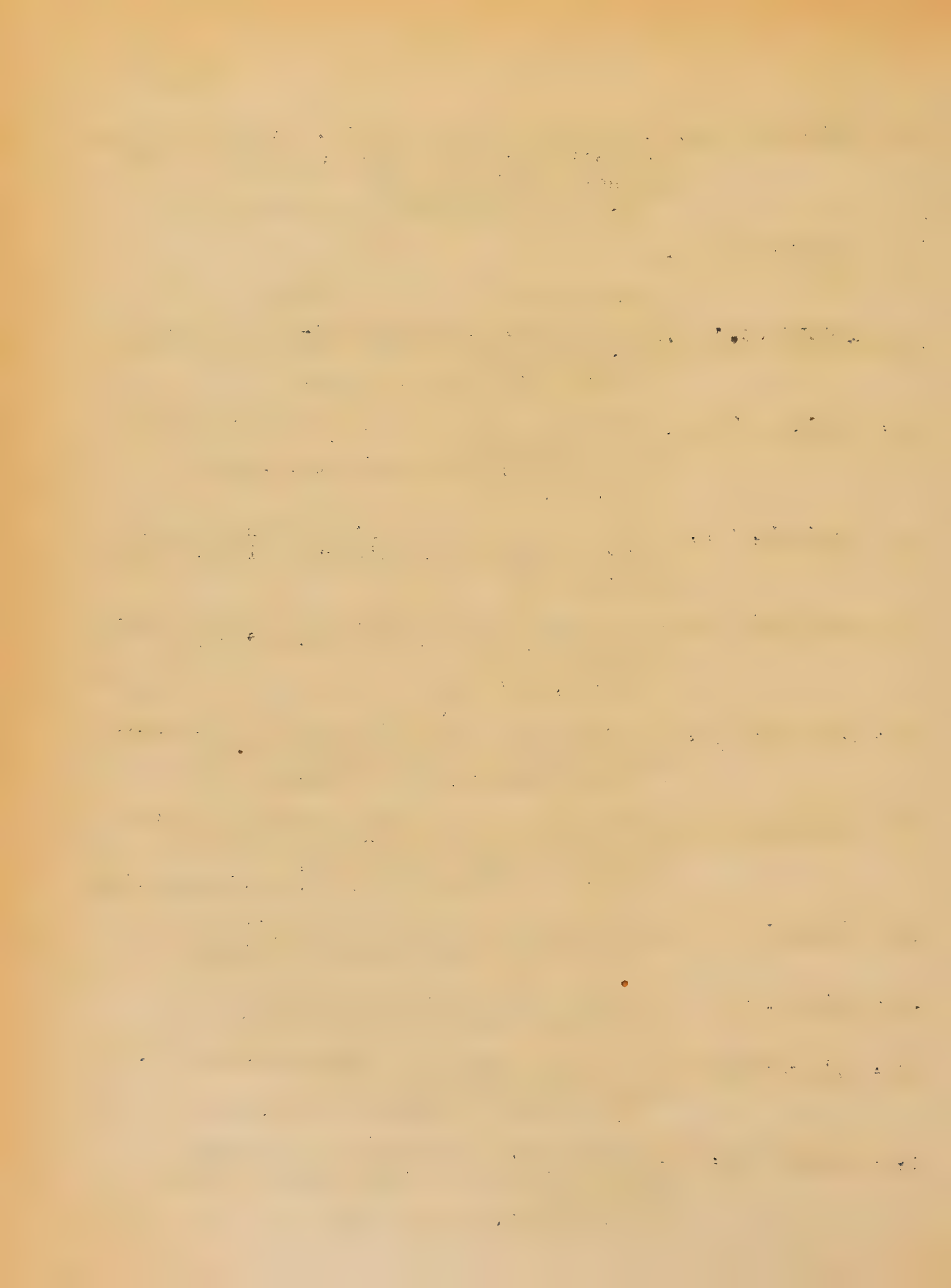
malgré l'impossibilité d'en faire un mâle normal nous hésitons à lui donner son sexe réel devant les difficultés familiales et sociales entraînées par un changement de sexe, et la décision reste encore incertaine.

Tous ces écueils (soudure prématurée des épiphyses, complications psychologiques et sociales du changement de sexe) eussent été évités par un diagnostic très précoce de l'anomalie. C'est pourquoi il est si important de la reconnaître dès les premiers mois de la vie, le traitement cortisonique permettant alors des résultats bien plus satisfaisants.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLIBONE (E.C.), BAAR (H.S.) , KANT (W.H.P.) -The inter-renal syndrome in Childhood
Arch. Dis. Child.,22,p.210, Déc.1947
- 2 - ALLOITEAU (J.J.) - La puberté et ses troubles
in E.M.C. Seconde Enfance, tome I,p.26.003
- 3 - APERT (E.) - Dystrophies variées (hermaphrodisme, puberté précoce, hirsutisme, obésité) en coïncidence avec des lésions des capsules surrénales.
Bulletin Médical p. 1161, 21-12, 1910
- 4 - BARTTER (F.C.) , FORBES (A.P.), LEAF (A.) -Congénital adrenal hyperplasia associated with the adreno-genital syndrome : an attempt to correct its disordered hormonal pattern (abstract)
J.Clin.Invest.29, 797, 1950
- 5 - BARTTER (F.C.), ALBRIGHT (F.), FORBES (A.P.), LEAF (A.)
DEMPSEY (E.) ,CARROL (E.) - Effets de l'ACTH et de la cortisone dans le syndrome surréno-génital associé à l'hyperplasie surrénale congénitale: essai d'explication et de correction des troubles de ce syndrome.
J. Clin. Invest. 30,n°3,237,Mars 1951
- 6 - BASTENIE (P.A.)- Pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie de la cortico-surrénale.Etude clinique biologique et anatomo-pathologique.
Ann.Endocr. 10,n° 6, 833, 1949.
- 7 - BASTENIE (P.A.) - 4 cas de syndrome adrénogénital chez l'enfant.
Communication au Congrès de Médecine de la langue française de Septembre 1951.
- 8 - BENARD (H.), RAMBERT (P.),Melle HORN -Les dosages hormonaux dans les syndromes d'hyperfonctionnement du cortex surrénal.
Ann. Endocr. 13, 286, 1952
- 9 - BERNARD (L.), LELONG (M.) ,RENARD (G.)-Syndrome d'hyperplasie somatique et sexuelle chez un enfant de 4 ans.
Bull. Mém.Soc.Méd.Hop.Paris n° 16, 731
1928.

- IO- BONGIOVANNI (A.), EBERLEIN (W.R.), CARA (J.) -Studies on the metabolism of the adrenal steroids in the adreno-genital syndrome
J. Clin. Endocrin. 14, p.409, 1954
- 11 - BONGIOVANNI (A.)
Pediatrics 1955
- I2 - BONNET (J.) - Le pseudo-hermaphrodisme féminin en chirurgie infantine
Thèse Lyon 1951-52 (impr.)
- I3 - BRATRUD (T.E.), THOMPSON (W.H.)- Congenital hyperplasia of the adrenals
Staff Meet. Bull. Hosp. Univ. Minn. 15, 25, 1943
- I4 - BRICAIRE (H.), MATHIEU DE FOSSEY - L'année endocrinologique in Revue du Praticien V, 17, p. 1739, 11 Juin 1955
- I5 - BRICAIRE (H.)- Les pubertés précoces. "Les pubertés sur-rénales" in Les acquisitions médicales récentes 1956
(Flam.) p. 186
- I6 - CARLGREEN (L.E.) -Congenital hyperplasia of the adrenals with adrenal cortical insufficiency
Acta Paediatr. 38, 71 Upsala, 1949
- I7 - CATHALA (J.), ALISON (F.) - Les vomissements précoces et persistants du nouveau-né par adénome cortico surrénal congénital.
Le Norrisson 34, n° 6, p.185, Nov-Déc.1946
- I8 - CHARRAT - L'hyperplasie surrénale congénitale
Thèse Lyon 1952, 103 p. (dactyl.)
- I9 - COMBY (J.) L'hypertrophie surrénale infantile
Arch.Pédiatr.Tome 1, n°1, p.46, 1942
- 20 - DAHL-IVERSON (E.) -Adrenalectomy for adrenogenital syndrome in Children
Acta chir. Scandinav. 90, 210, 1944
- 21 - DEAMER (W.C.), SILVER (H.K.)-Abnormalities in the secretion of the adrenal cortex during early life
J. Pediat. 37, 4, 1950.



- 22 - DEBRE (R.), SEMELAIGNE (G.) - Hypertrophie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à 10 mois sans avoir augmenté de poids depuis sa naissance.
Bull. Soc. Méd. Séance 18-19 Mai.
23, 270 1925
- 23 - DEBRE, MOZZICONACCI, MANDE, LEVEQUE, BERKMANN - Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisoniennes
Presse Médicale 62, p. 1767, 1954
- 24 - DEBRE (R.), LELONG (M.) - Pédiatrie, Tome II, p. 1661
Coll. Méd. Chir. (Flamm.)
- 25 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), RAMBERT (P.) - 2 cas de pseudo-hermaphrodisme gynandroïde. Etude morphologique et hormonale
Ann. Endocr. 13, p. 265, 1952
- 26 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), GUILLEMIN (J.), LOUCHART (J.) - Effets de la cortisone dans 2 cas de virilisme d'origine cortico-surrénale.
Ann. Endocr. 13, p. 959, 1952
- 27 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) - Pseudo-hermaphrodisme gynandroïde. Effets comparés de la roentgenthérapie des oestrogènes et de la cortisone
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris
n° 30 et 31, p. 889, 1953
- 28 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), GUILLEMIN (J.), HENRY (R.), LOUCHART (J.) - La cortisone dans le traitement des hyperplasies surrénales congénitales
Presse Médicale 61, p. 310, 4 Mars 1953
- 29 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) - Effets de la perfusion intraveineuse de cortico-stimuline (ACTH) sur l'élimination des stéroïdes urinaires dans un cas d'hyperplasie surrénale congénitale.
Ann. Endocr. 15, p. 797, 1954
- 30 - DECOURT (J.), GUILLEMIN (J.) - Syndromes surréno-génitaux. Hyperplasie surrénale.
in E.M.C. Glandes endocrines
10.015 B10, p. 3, 1-1954
- 31 - DORFMAN (R.T.) - The metabolism of adrenal stéroid in adrenal cortex transaction of the fifth conference 1953
New-York Josiah Macy Jr. Foundation, 1954

- 32 - EBERLEIN (W.R.), BONGIOVANNI (A.)- Steroids in virilizing adrenal hyperplasia
J. of Clin. Invest. 34, 8, p. 1337, 1955
- 33 - FRANCE (N.E.), NEILL (C.A.)- Deux cas d'hyperplasie surrénale avec insuffisance cortico-surrénale
Arch. Dis. Child. 26, p. 52, n° 125,
Fév. 1951
- 34 - GALLAIS (A.)- Le syndrome génito-surrénal, étude anatomoclinique
Thèse Paris 1912
- 35 - GARDNER, MIGEON - Diagnostic des tumeurs virilisantes du cortex surrénal
Helvet. paediat. Déc. 1951
- 36 - GARDNER, MIGEON - Le diagnostic des tumeurs virilisantes du cortex surrénal. Effet de la cortisone sur les stéroïdes urinaires
Helvet. paediat. acta n° 6, p.465, 1953
- 37 - GENELL (S.)- Syndrome génito-surrénal. Considérations sur le diagnostic et les indications opératoires
Acta Endocrinol. 7, n° 1-4, p.133, 1951
- 38 - de GENNES (L.)- Maladies des glandes endocrines
Coll. Méd. Chir. (Flamm.)
- 39 - GLANZMANN (E.) -Le traitement de la macrogénitosomie précoce de l'enfant par les hormones oestrogènes.
Bull.Acad.suisse Sc.méd.2, p.94, 1950
- 40 - GOLDBERG (Minnie B.)- Expérience d'un traitement à long terme par la cortisone dans l'hyperplasie surrénale congénitale.
J. of Clin.Endocr. p.389, 1954
- 41 - GUINET, POMMATOU - Les hypercorticismes
in Revue du Praticien V, 17, p. 1783
II Juin 1955
- 42 - HAROLD L. MASSON - The determination of urinary 17 ketosteroids
J. of Clin. Endocr. Aout 1953
- 43 - HINMAN (F.jr.) - Evolution sexuelle dans le pseudohermaphrodisme femelle
J. of Clin. Endocr. 11, p. 477, 1951
- 44 - JAILER (J.W.), LOUCHART (J.), CAHILL (G.F.)- Le virilisme surrénal. I. Considerations diagnostiques et traitement
J.A.M.A. 150, n°6, p.575, 11 Oct.1952

- 45 - JAILER (J.W.), LOUCHART (J.), CAHILL (G.F.)² Le virilisme surrénal. II. Etudes métaboliques
J. Clin. Invest. 31, n° 10, p. 880, Oct. 1952
- 46 - JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), CREPY (O.), BEAULIEU (E.) -
Influence de la cortisone sur les différents stéroïdes urinaires de sujets atteints d'hyperplasie congénitale de la cortico-surrénale.
Ann. Endocr. 14, n° 1, p. 78, 1953
- 47 - JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), MICHARD (J.P.), BEAULIEU (E.) -
Perfusion intraveineuse d' ACTH. Test d'exploration biochimique de la cortico-surrénale.
Ann. Endocr. 14, p. 886, 1953
- 48 - JEUNE, CHARRAT - Syndromes cortico-surrénaux congénitaux.
L'hyperplasie surrénale congénitale
Pédiatrie 8, n° 3, p. 307, 1953
- 49 - JOST -
Recherches sur le contrôle hormonal de l'organogénèse sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil génital humain.
Gyn. et Obst. 49, 1950
- 50 - KEELER, GAINNEY - Virilisme surréno-génital avec hyperfonctionnement de la cortico-surrénale
Am. J. of Obst. and Gyn. n° 5, p. 1062
Mai 1955
- 51 - KEISER -
Hypertrophie surrénale infantile
Pédiatrie 5, n° 5, p. 611, 1950
- 52 - KELLEY (V.C.), ELY (R.S.), RAILE (R.B.) - Etudes métaboliques chez des malades atteints d'hyperplasie surrénale congénitale. Effets du traitement par la cortisone.
J. of Clin. Endocr. 12, p. 1140, 1952
- 53 - KLOTZ (H.P.) - Remarques sur les variations urinaires de 17 céto-stéroïdes et des 11 oxystéroïdes avant et après perfusion de cortico-stimuline dans les hypercorticismes surréna-liens (test de Thorn)
Ann. Endocr. 15, p. 848, 1954
- 54 - KUPPERMAN, FINKER, BURGER - Quantitative effect of cortisone upon ketosteroids excretion and clinical picture of adreno-genital syndrome
J. of Clin. Endocr. 13, p. 1109, 1953

- 55 - LANDING (B.H.), GOLD (E.) - Prolifération des cellules de Leydig dans une hyperplasie corticale familiale.
J. of Clin. Endocr. 11, p. 1436, 1951
- 56 - LAROCHE (G.), CHEYMOL (J.), TREMOLIERES (J.), PELLET (M.)
CORTEEL (A.) - Effet de la cortisone dans un cas de syndrome adrénogénital
Ann. Endocr. 13, p. 62, 1952
- 57 - LELONG (M.), JAYLE (M.F.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.)
BORNICHE (P.), RIVRON (J.), SCHOLLIER (R.) - Pubertés précoces et virilisme précoce chez les enfants des deux sexes.
Sem. Hop. Paris 30, n° 2, 6 Janv. 1954
- 58 - LELONG (M.), JAYLE (M.F.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.)
BORNICHE (P.), RIVRON (J.), SCHOLLIER (R.) - Le diagnostic clinique et biologique de l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale chez l'enfant
Ann. de Pédiatr. La Sem. Hop. Paris 31, n° 19/2, 22 Mars 1955
- 59 - LEMARCHAND (H.) - Pseudo-hermaphrodisme gynandroïde familial et héréditaire
Thèse Paris 1946, 47 p. (dactyl.)
- 60 - LEVEQUE (B.) - Les hyperplasies congénitales des surrénales
in Gazette Méd. de France, 63, p. 311
25 Fév. 1956
- 61 - LEVY, PERLOFF - Female pseudo-hermaphroditism
J. Philadelphia Gen. Hosp. 1952
- 62 - LEWIS (R.A.), WILKINS (L.) - Effet de l'hormone adrénocorticotrope dans l'hyperplasie surrénale congénitale avec virilisme et dans le syndrome de Cushing traité par la méthyltestostérone
J. Clin. Invest. 28, p. 394, 1949
- 63 - LEWIS (R.A.), KLEIN (R.), WILKINS (L.) - Hyperplasie surrénale congénitale avec pseudo-hermaphrodisme et syndrome addisonien
J. of Clin. Endocr. 10, n° 7, Juillet 1950
- 64 - LEWIS (R.A.), ROSEMBERG (E.) - Effets de la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone sur les surrénales des rats normaux et des rats hypophysectomisés maintenus par l'ACTH
Endocrinology 1951

- 65 - LOWREY (G.H.), BROWN (J.G.)- Développement de la précocité sexuelle.Etude de 30 cas
J. of Ped. 38, p.325, 1951
- 66 - MARIE (J.), BARBET (J.), HEBERT (S.), ROUSSEL (A.), HOROWITZ (F.) - Le syndrome d'hyperplasie congénitale des surrénales de la période néo-natale
Arch. franç. de Pédiatrie IX,n°8,p.785
1952
- 67 - MARIE (J.), SALET (J.)- Le syndrome de Debré-Fibiger
in Revue du Praticien V,n°22,p.280I,
1955
- 68 - MASON (H.L.), KEPLER (E.J.)- Isolement des stéroïdes de l'urine de malades atteints de tumeurs cortico-surrénales et d'hyperplasie cortico surrénale
J. Biol.Chem.161,p. 235, 1945
- 69 - MAZURSKY (M.), SAWAN (E.) -Pseudo-hermaphrodisme femelle dû à l'hyperplasie surrénale congénitale avec association de symptômes pseudo-addisoniens
J. Pédiat.U.S.A. n° 6, p.789, Juin 1950
- 70 - PRADER - Pseudo-hermaphrodisme féminin avec insuffisance surrénale congénitale
Helvet. paed. Acta 5,p. 426. 1950
- 71 - RENARD (S.) - Contribution à l'étude du pseudo-hermaphrodisme gynandroïde
Thèse Paris 1948 (dactyl.)
- 72 - RIVRON (J.) - La puberté précoce chez le garçon
Thèse Paris 1951, 243 p.(dactyl.)
- 73 - SECKEL (H.P.G.) - Développement sexuel précoce chez l'enfant
Med.Clin.North Amer.30, p.183, 1946
- 74 - SECKEL (H.P.G.), SCOTT (W.W.),BENDITT (E.P.)- Six exemples de développement sexuel précoce.I-Etude diagnostique et pathogénique
Am. J.Dis. Child.78, p.484, 1949
- 75 - SECKEL (H.P.G.)- Six exemples de développement sexuel précoce.II- Etude de la croissance et de la maturation.
Am. J.Dis. Child. 79,p. 278, 1950
- 76 - SELYE (H.) - Textbook of endocrinology
Montreal University.Acta Endocrinologica
1947

- 77 - SHEPARD (T.H.), CLAUSEN (J.W.) - Cas de syndrome surrénogénital avec hypertension traité par la cortisone
Pediatrics 8, p.805, 1951
- 78 - SOFFER (L.J.) -Manifestations cliniques de l'hyperfonctionnement surrénal
Bull. New-York Acad. Med.23, p.479
Aout 1947
- 79 - SOFFER (L.J.) - Maladies de surrénales
Lea et Fibiger edit. Philadelphie 1948
- 80 - TURIAF (J.), ZIZINE (L.) -Utilisation de la cortisone pour le diagnostic et pour le traitement des états d'hypercorticisme
in Revue du Praticien IV,n° 32,p.304
1954
- 81 - VENNING, PATTEE, MAC CALL, BROWNE - Effects of cortisone on the excretion of 17 ketosteroids in adrenal tumor
J. of Clin. Endocr.12, p.1409, 1953
- 82 - WHITE (F.P.), SUTTON (L.E.)- Syndrome surrénogénital avec épisodes d'hypoglycémie
J. of Clin. Endocr.11,p.1395 Nov.1951
- 83 - WILHEM (S.F.) - Le syndrome surrénogénital
in SOSKIN Progress in clinical endocrinology.Brune et Stratton édit.,NY
p. 151, 1950
- 84 - WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.), HOWARD (J.E.)-Macrogénitosomie précoce associée à l'hyperplasie du tissu surrénal et mort d'insuffisance cortico-surrénale
Endocrinology 26,p.385, 1949
- 85 - WILKINS (L.) - L'hypéradrénocorticisme
Pediatrics 3, p. 533, 1949
- 86 - WILKINS (L.) - Diagnostic et traitement des troubles endocriniens dans l'enfance et l'adolescence
Springfield Charles (USA) cc Thomas
édit. 1950
- 87 - WILKINS , LEWIS, ROSEMBERG - La suppression de la sécrétion androgénique par la cortisone dans un cas d'hyperplasie surrénale congénitale
Bull. Johns Hopkins Hosp.86,p. 249
1950.

- 88 - WILKINS, LEWIS, KLEIN, GARDNER, CRIGLER, ROSEMBERG, MIGEON
Le traitement de l'hyperplasie surrénale
congénitale par la cortisone
J. of Clin. Endocr. 11, n° 1, p.1, Janv.
1951
- 89 - WILKINS, GARDNER, CRIGLER, SILVERMAN, MIGEON - Traitement
de l'hyperplasie surrénale congénitale par
la cortisone. I Comparaison de l'adminis-
tration orale et intra-musculaire avec une
note sur les composés F et B. II- Effets
sur le développement somatique et sexuel:
hypothèse concernant le mécanisme de la
féminisation.
J. of Clin. Endocr. 12, n° 3, p. 257 et 277
Mars 1952
- 90 - WILKINS, CRIGLER, SILVERMAN, GARDNER, MIGEON - Nouvelle
étude sur le traitement de l'hyperplasie
surrénale congénitale par la cortisone.
III - Contrôle de l'HTA au moyen de la
cortisone. Discussion sur les variations
dans le type de l'hyperplasie surrénale
et relation d'un cas avec carence probable
d'hormones régulatrices des hydrates de
carbone
J. of Clin. Endocr. 12, n° 8, p. 1015
Août 1952
- 91 - WILKINS - Effets d'un long traitement continu par
la cortisone chez les malades atteints
d'hyperplasie surrénale congénitale
Am. J. of Dis. of Child. 84, n° 4, p. 484
Oct. 1952
- 92 - WILKINS - Le diagnostic du syndrome adrénogénital
et son traitement par la cortisone
J. Pediatr. 41, p. 860, Déc. 1952
- 93 - WILKINS - Diagnostic des anomalies sexuelles
J. of Clin. Endocr. 13, p. 369, 1953
- 94 - WILKINS, GRUMBACH, VANWYK, SHEPARD, PAPADATOS - Herma-
phroditism.
Pediatrics 16, 3, p. 287, 1955
- 95 - WITSCHI - Syndrome surrénogénital expérimental chez
la grenouille
J. of Clin. Endocr. 13, n° 3, p. 316
Mars 1953
- 96 - WOLF (W.) - Insuffisance cortico-surrénale chez des
enfants atteints de syndrome adrénogénital
J. of Ped. 35, p. 344, 1949

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work during the year. It is divided into two main sections: the first section deals with the general situation and the second section deals with the progress of the work.

2. The second part of the report deals with the results of the work during the year. It is divided into two main sections: the first section deals with the results of the work in the field and the second section deals with the results of the work in the laboratory.

3. The third part of the report deals with the conclusions of the work during the year. It is divided into two main sections: the first section deals with the conclusions of the work in the field and the second section deals with the conclusions of the work in the laboratory.

4. The fourth part of the report deals with the recommendations of the work during the year. It is divided into two main sections: the first section deals with the recommendations of the work in the field and the second section deals with the recommendations of the work in the laboratory.

5. The fifth part of the report deals with the summary of the work during the year. It is divided into two main sections: the first section deals with the summary of the work in the field and the second section deals with the summary of the work in the laboratory.

97 - ZAHN (G.) - De l'intersexualité en rapport avec l'hyper-
 plasie surrénale
 Schweiz. med. Wschr 78, p. 480, 1948

°
 ° °

VU le Doyen :

L. BINET

VU le Président de thèse :

J. CATHALA

VU et PERMIS D'IMPRIMER

le Recteur

de l' Académie de Paris

Jean SARRAILH

